Hommage des Auteurs

6

Pr G. LEMOINE et E. GÉRARD

LIPOÏDES ET PARATOXINE

I. LES LIPOÏDES DE L'ORGANISME
Leur Action biologique (Antitoxines, formation d'anticorps)

II. LES LIPOÏDES BILIAIRES (Paratoxine)
Technique de leur Emploi en Thérapeutique

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, Rue de l'École-de-Médecine

—

1912

PRIX : 1 fr. 50.

LIPOÏDES ET PARATOXINE

I. LES LIPOÏDES DE L'ORGANISME.
LEUR ACTION BIOLOGIQUE (Antitoxines, formation d'anticorps, etc.)

II. LES LIPOÏDES BILIAIRES (PARATOXINE).
Technique de leur emploi en thérapeutique.

DES MÊMES AUTEURS :

I. De l'Atténuation de la Tuberculine par l'extra éthéré de bile.

(Soc. Médicale des Hôpitaux, 19 février 1909.)

II. De l'Auto-protection de l'organisme par les lipoïde

(Tribune Médicale, 24 avril 1909.)

III. Réactions de l'organisme tuberculeux sous l'influene de la paratoxine.

(Soc. Médicale des Hôpitaux, 8 mai 1909.)

IV. Nouvelles expériences sur l'action antitoxique es lipoïdes vis-à-vis du poison tuberculeux.

(Congrès de Médecine, 13 octobre 1910)

V. Sur l'Exaltation des produits antitoxiques des lipoïcs

(Soc. Médicale des Hôpitaux, 9 décembre 1910)

VI. Métabolisme des éléments antitoxiques des lipoe (cholestérine, éthers oxydes de la cholestérine, e.) chez les tuberculeux.

(Congrès de Médecine de Lyon, octobre 191)

---

rs G. LEMOINE et E. GÉRARD

LIPOÏDES
ET PARATOXINE

I. LES LIPOÏDES DE L'ORGANISME
ur Action biologique (Antitoxines, formation d'anticorps)

II. LES LIPOÏDES BILIAIRES (Paratoxine)
Technique de leur Emploi en Thérapeutique

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, Rue de l'École-de-Médecine

1912

LIPOÏDES ET PARATOXINE

PREMIÈRE PARTIE

LES LIPOÏDES DE L'ORGANISME

Leur Action biologique (Antitoxines, formation d'anticorps)

Définition des lipoïdes.

Ce mot de *lipoïde* a été prononcé, la première fois, par Overton (1) dans son travail sur la narcose ; il entendait par là les éléments des cellules qui absorbent les différents composés agissant comme narcotiques. Pour cet auteur, les lipoïdes se comportaient, quant à leur solubilité, comme les graisses et se réduisaient à trois : lécithine, cholestérine, protagon.

Bang (2), se basant sur des considérations physiques, donne la définition suivante des lipoïdes, définition qui est, du reste, encore conservée : les lipoïdes sont les parties constituantes des cellules extraites par l'éther ou par d'autres dissolvants des graisses (chloroforme, benzine, éther de pétrole, etc.).

Division des lipoïdes.

Divers auteurs ont essayé de mettre un peu d'ordre dans la classification de ces substances d'origine cellulaire extraites soit par l'éther, soit par le chloroforme. C'est ainsi que Thudicum a créé un premier groupe : les phosphatides, com-

(1) Studien über die Narkose. Jéna 1910 et Pflüger's Archiv. 1902, t. XCII.
(2) Engebn. d. Physiol. Weisb. 1907, t. VI, p. 31. 1909, t. VIII, p. 162.

prenant les lipoïdes phosphorés, lesquels se subdivisent e plusieurs sous-groupes classés d'après la proportion d'azot et de phosphore qu'ils renferment.

Le second groupe est constitué par des lipoïdes non pho phorés se composant des cérébrosides et de la cérébrine d cerveau, et de la cholestérine.

Lipoïdes totaux : leur composition.

Dans la division ainsi faite par Thudicum, nous observo déjà une dissociation des lipoïdes que nous appellero *lipoïdes totaux*, c'est-à-dire des produits extraits directeme des organes.

Les lipoïdes totaux, tels qu'ils existent à l'intérieur des ce lules, disséminés dans le protoplasma à l'état colloïdal, pr sentent une composition très complexe. A côté des phosph tides et des composés cholestériques, on y signale la présen de matières grasses neutres ou partiellement saponifiées. O a pu y mettre également en évidence pour quelques lipoïde la présence du fer, qui s'y trouve sous forme d'un comple organique. Nous avons réussi, pour notre part, à y décel quelquefois, mais pas toujours, de la choline. Si nous dison de plus, que les phosphatides eux-mêmes ont une compo tion très variable avec l'origine du lipoïde, que le phosphati appelé vésalthine, par exemple, extrait par Fraënkel A. Pari (1) diffère totalement des phosphatides de Corm on sera bien convaincu de la multiplicité dans la nature cl mique des lipoïdes.

Il est un point sur lequel il est de toute importance d'atti l'attention, et qui a trait à la différenciation très nette q existe entre les lipoïdes et la graisse du tissu sous-cutané ou tissu conjonctif. Tout d'abord, plusieurs auteurs ont mont

(1) Biochem. Zeitsch., t. XVII, p. 68.

que, chimiquement, les corps gras faisant partie intégrante du lipoïde ne présentent pas la même structure, le même édifice moléculaire que les graisses formant le tissu adipeux. Puis, au point de vue des réactions histochimiques, les lipoïdes des cellules des organes se conduisent différemment vis-à-vis des réactifs colorants. C'est ainsi que C. Pathon, G. Dumitresco et C. Nissipesco (1) ont établi que, dans les cellules interstitielles de l'ovaire et dans celles du corps jaune, on trouve des lipoïdes qui diffèrent par plusieurs caractères histochimiques du tissu adipeux proprement dit. Même différenciation a été remarquée par O. Rosenheim et Tebb (2) à propos des lipoïdes extraits des capsules surrénales, et il est intéressant de rappeler les conclusions auxquelles sont arrivés ces auteurs, par l'examen chimique des corps lipoïdiques retirés de 25 kilogs de capsules surrénales desséchées à 35° dans le vide.

Les lipoïdes localisés dans la partie corticale des capsules surrénales normales sont surtout constitués par de l'acide stéarique libre, d'autres acides gras en partie non saturés, des éthers de la cholestérine (stéarate, palmitate de cholestérine) et un phosphatide, la sphingomyéline.

Autre constatation importante : d'après certains auteurs, les lipoïdes existeraient à l'état de *lipoprotéïdes* non décelables en histologie par les réactifs des graisses ; ces lipoprotéïdes paraissent être dissociés dans l'acte de l'autolyse des organes et, alors, des gouttelettes de matières grasses peuvent être visibles histologiquement.

Individualité chimique des lipoïdes.

Tous ces travaux, et bien d'autres qu'il serait trop long de citer, établissent d'une façon indiscutable la spécificité chi-

(1) C. R. Soc. de Biologie, 1909, t. LXVI, p. 650.
(2) Proc. of the phys. Soc. Londres 1909, t. XXXVIII, p. 54.

mique des lipoïdes et les différences de composition qui les distinguent nettement des graisses ordinaires. A cet égard, l'aspect que présentent tous les corps lipoïdes, extraits des organes frais, suffirait à lui seul à cette démonstration : les lipoïdes, dans les premiers temps de leur préparation, sont légèrement teintés en jaune (à l'exception de ceux du foie, qui d'emblée sont brun noir) ; puis, au contact de l'air, ils se colorent de plus en plus pour devenir d'un brun foncé. Ce sont donc des composés altérables et, de fait, S. Fraenkel et A. Nogueira (1) ont observé que, parmi les constituants des lipoïdes des reins de bœuf, il existe trois phosphatides divers qui sont très avides d'oxygène et sont susceptibles, par exemple, de réduire le bleu de méthylène en donnant un chromogène incolore.

État colloïdal des lipoïdes.

Ajoutons à tous ces arguments tirés de la constitution chimique, qu'au point de vue de leur état physique, les lipoïdes forment bien aussi une individualité qui explique et justifie leur rôle si important en biologie.

Tous les lipoïdes sont, en effet, insolubles dans l'eau, mais ils possèdent la propriété de former, avec l'eau, des solutions colloïdales — c'est-à-dire des mélanges liquides dans lesquels le lipoïde est à l'état de fines granulations. Cet état colloïdal est indispensable dans les phénomènes de pénétration cellulaire pour permettre les échanges avec le contenu de la cellule ; donc le protoplasma est composé d'un amas de colloïdes. Cette facilité qu'ont les lipoïdes de donner des suspensions aqueuses très stables est due très certainement aux phosphatides.

Les lipoïdes sont, comme tous les colloïdes, en évolution

(1) Biochem. Zeitsch., t. XVI, p. 378.

ontinue, l'état colloïdal étant en effet essentiellement mobile, t c'est certainement sous cet état que leur transport est ssuré dans toutes les parties de l'organisme. Leur diffusion lans l'économie est extrême et on peut constater leur préence dans toutes les cellules vivantes.

Proportion des lipoïdes contenus dans les divers organes.

La proportion des composés lipoïdes contenue dans les diférents organes est éminemment variable. Divers auteurs se ont appliqués à la déterminer et surtout à dissocier les ipoïdes extraits pour évaluer leur teneur en cholestérine et hosphatides. La plupart de ces examens sont incomplets, nous vons entrepris de compléter ce travail, à la réalisation duquel n de nos élèves, M. Verhaeghe, a consacré de longs moments. ous tenons à le remercier ici de sa précieuse collaboration.

Voici ces expériences :

Tout d'abord les organes dont on voulait extraire les lipoïdes taient prélevés sur des animaux normaux et sains aussitôt ue ceux-ci furent sacrifiés, et cela pour éviter tout phénoène d'autolyse. On a pris la précaution d'enlever tout tissu tranger à chaque organe et principalement toute la graisse u tissu conjonctif qui l'entoure.

Les organes ainsi préparés sont pulpés ; on en réserve une etite partie pour la détermination de l'eau contenue et le este est mélangé soit à du sable lavé, soit à du plâtre bien ec et on dessèche le tout à 100°.

Pour l'extraction proprement dite des lipoïdes, on dispose mélange dans un lixiviateur de Soxhlet et on épuise penant un temps minimum de six heures par de l'éther sec 65°. Les liqueurs éthérées sont filtrées après repos de ingt-quatre heures, distillées, et le résidu est desséché à 00° jusqu'à poids constant.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant :

ORGANES	Eau pour 100	LIPOÏDES pour 100 gr. d'organe frais.	LIPOÏDES pour 100 gr. d'organe desséché à 100°.
	—	—	—
Thymus de veau.	80.50	1.11	5.69
Corps thyroïde de mouton. . . .	34.70	5.74	8.79
Poumon de veau	76. »	2. »	8.33
Foie de porc	69.80	4.24	14.03
Pancréas de veau	69.50	10.46	34.40
Rate de veau	75.50	3.28	13.38
Reins de mouton	78. »	1.36	6.18
Capsules surrénales de mouton .	76.60	5.21	22.26
Prostate de taureau	18.30	10.70	13.09
Ovaire de vache.	80.65	1.27	6.56

Pour chacun de ces lipoïdes, on a dosé l'acide phosphorique des phosphatides qu'ils renfermaient en employant les méthodes analytiques utilisées en pareil cas. D'autre part, nous avons déterminé la richesse respective de chacun de ces lipoïdes en cholestérine d'après une méthode d'analyse préconisée déjà par l'un de nous.

Voici ces résultats :

ORGANES	ACIDE PHOSPHORIQUE (des Phosphatides) p.100 de lipoïdes	CHOLESTÉRINE p. 100 de lipoïdes
	—	—
Thymus de veau.	5.25	9.40
Corps thyroïde de mouton	4.15	2. »
Poumon de veau	4.37	13.10
Foie de porc	8.75	3.85
Pancréas de veau.	3.57	12.50
Rate de veau	7.26	14.70
Reins de veau	6.32	13.50
Capsules surrénales de mouton. . .	12.19	3. »
Prostate de taureau.	3.63	4.50
Ovaire de vache	5.01	6.50

Présence de divers composés cholestériques dans les organes.

La cholestérine que nous avons retirée de ces divers organes présente le même point de fusion et le même pouvoir rotatoire que la cholestérine des calculs biliaires, mais d'après bien des auteurs elle n'y existerait pas toujours à l'état libre, mais sous forme d'éthers cholestériques.

Les lipoïdes contiennent, en outre de l'oxycholestérine, produit d'oxydation de la cholestérine, étudiée surtout par Lifschutz et Darmstadter. Le premier de ces auteurs (1) a pu reconnaître la présence de cette oxycholestérine dans la graisse du suint grâce à la réaction suivante :

Lorsqu'on traite un composé cholestérique par deux ou trois centimètres cubes d'anhydrique acétique, on obtient par l'addition au mélange de quatre gouttes d'acide sulfurique concentré, une coloration bleu-verdâtre. Le mélange agité se colore bientôt en vert pur et si on l'examine au spectroscope on constate une raie obscure dans le rouge et une bande plus étalée dans le jaune.

Or, en effectuant cette recherche de l'oxycholestérine dans les produits lipoïdes que nous avons retirés des divers organes, on met facilement en évidence la présence constante de ce composé oxydé.

Toutes ces recherches viennent une fois de plus confirmer ce fait que les lipoïdes se distinguent nettement des graisses ordinaires : les résultats d'ordre chimique sont en complète harmonie avec ceux qui ont été obtenus par l'étude histologique des granulations lipoïdes.

---

(1) Berichte der deutsch. Chemisch. Gesells., t, XLI, p. 252, 1908.

Rôle biologique des lipoïdes.

Nous arrivons maintenant à la partie peut-être la plus intéressante de la question des lipoïdes, c'est celle qui est relative au rôle qui est dévolu à ces substances dans le domaine de la biologie et surtout de la pathologie générale.

On ne peut maintenant méconnaître l'importance des lipoïdes dans les phénomènes de pénétration cellulaire, d'hémolyse, d'agglutination et surtout dans la défense de l'organisme contre les intoxications d'où qu'elles viennent. Nous allons donc passer en revue les différentes étapes parcourues pour arriver à formuler une conception sur la part prise par les lipoïdes dans les phénomènes vitaux. Hans Meyer (1) et Overton ont été les premiers à attirer l'attention sur le rôle des lipoïdes dans l'action des anesthésiques. Ces auteurs, en effet, chacun de leur côté, ont montré que les narcotiques, les colorants vitaux, etc., n'agissaient que par suite de la présence dans la couche bordante des cellules de substances telles que la lécithine, la cholestérine et le protagon, dans lesquelles les matières colorantes, les narcotiques sont solubles.

Les agents anesthésiques, justement en raison de leur solubilité dans les lipoïdes, sont fixés par les lipoïdes des cellules, et, dans la répartition du narcotique, ce sont les organes les plus riches en corps lipoïdiques qui en renferment le plus et qui, dans l'action hypnotique, sont les premiers atteints.

Ces observations sont confirmées par Pöhl (2) qui, dans la narcose, mentionne une quantité de chloroforme plus grande dans le cerveau, très riche en lipoïdes, que dans le sang.

---

(1) *Archiv f. experimentale Pathologie und Pharmacologie*, t. XLII, p. 109, 1899.

(2) *Archiv f. experimentale Pathologie und Pharmacologie*, t. XXVIII, p. 238, 1890-1891.

G. Archangelsky (1), fait important, signale que des corps toxiques comme le chloral et l'acétone sont aussi et surtout fixés par les organes riches en cholestérine, lécithine ou protagon.

Enfin, pour terminer ce qui a rapport à la fixation des anesthésiques par les lipoïdes, disons que les longues et patientes recherches de Nicloux (2) sur le mécanisme de l'action des anesthésiques généraux sont venues confirmer les travaux de Meyer, d'Overton et de Pöhl. Bien plus, Nicloux a pu formuler des conclusions qui éclairent nettement cette question si importante de l'anesthésie au point de vue chimico-physiologique et qui met, en même temps, en relief l'importance des lipoïdes. C'est ainsi qu'il établit que, d'une façon générale, les différentes parties des centres nerveux, fixent d'autant plus de chloroforme, au cours d'une anesthésie, qu'elles sont plus riches en substances grasses, en lipoïdes. D'après cet auteur, il existe une relation évidente entre l'anesthésie et la fixation du chloroforme par les graisses.

Remarquons en passant, que ces faits importants mis en lumière par Nicloux sont, en ce qui concerne la destinée biologique des lipoïdes, entièrement corroborés par les observations ou les remarques faites par des histologistes comme Regaud (3) par exemple, qui estime que les corps lipoïdes sont certainement des enclaves du protoplasma, c'est-à-dire des corps distincts de la matière vivante, du moins par leur partie centrale. Cet auteur ajoute : « les enclaves lipoïdes sont « évidemment un produit d'élaboration de la cellule et il est « possible que, dans certains organes, ils jouent le rôle de

---

(1) *Archiv. f. experimentale Pathologie und Pharmacologie*, t. XLVI, p. 347, 1901.

(2) Nicloux. Les Anesthésiques généraux au point de vue chimico-physiologique. Paris-Doin, 1908.

(3) C. R. Soc. Biolog., t. LXV, p. 436, 1908.

« fixateurs, de concentrateurs et de transformateurs pour « certains produits amenés par le sang ».

Voyons maintenant rapidement le rôle des lipoïdes dans les phénomènes de l'hémolyse.

Importance des lipoïdes dans les phénomènes de l'hémolyse.

On sait que les agents chimiques qui produisent l'hémolyse sont en même temps des dissolvants des lipoïdes, et leur action serait due à la destruction, ou plutôt à la dissolution des lipoïdes de la paroi globulaire.

Mais tous les lipoïdes ne se comportent pas de la même manière au point de vue de l'hémolyse. Iscovesco (1), étudiant à ce sujet les lipoïdes divers qu'il a isolés du corps thyroïde, a vu que certains d'entre eux (E I A) diminuaient le pouvoir hémolytique des savons et que E A I A était au contraire très hémolytique.

A propos des lipoïdes sanguins il a vu que :

1° Le sérum contient de puissantes hémolysines thermostables, non spécifiques, dont une partie au moins est constituée par des savons ;

2° Les lipoïdes globulaires constituent des protecteurs puissants à l'égard du pouvoir hémolytique des savons ;

3° Les lipoïdes globulaires E A, ajoutés en quantité suffisante, transforment les savons en agglutiné ;

4° La lécithine n'exerce aucune action sur le pouvoir hémolytique des savons.

Cette même lécithine peut jouer le rôle d'activant pour certains poisons. Flexner et Noguchi ont montré que les globules rouges de beaucoup d'animaux ne sont pas hémolysés par le venin de cobra quand on les met en suspension

---

(1) C. R. Soc. Biologie, t. LXIV, p. 269, 324, 675, 677, t. LXV, p. 84, 106

dans du sérum physiologique, mais qu'il suffisait d'ajouter du sérum sanguin pour obtenir le laquage des globules. Or, Kyes (1) a prouvé que cet activateur du venin était la lécithine et Kyes et Sachs (2) ont montré qu'il suffisait d'ajouter une certaine quantité de lécithine aux globules pour voir l'hémolyse se produire. Morgenroth et Carpi (3) ont proposé d'appeler prolécithide la substance inactive qui se trouve dans le venin du cobra et toxolécithide la substance active fournie par l'union du prolécithide avec la lécithine.

Ce toxolécithide a été récemment isolé et préparé à l'état de pureté absolue, sous forme d'une masse blanc neigeux, par Kyes (4).

D'après Minz (5), la combinaison ne se ferait qu'avec l'hémotoxine du venin ; la neutoxine ne serait pas touchée. Enfin, Morgenroth et Carpi (6), qui ont étudié l'action du venin d'abeille, ont montré que celui-ci agissait égalcment en se combinant à la lécithine.

Bang a contesté l'opinion de Kyes, car ayant séparé en plusieurs fractions les lipoïdes du jaune de l'œuf, il a remarqué que la fraction qui contient la lécithine est inactive, tandis que deux autres respectivement solubles dans l'acétone et insolubles dans l'alcool méthylique étaient actives.

Les lipoïdes hémolytiques existent aussi chez les organismes inférieurs. Tallqwist (7) en a trouvé dans le corps du bothriocéphale, et c'est à leur absorption et à leur diffusion dans le sang qu'il attribue l'anémie des malades atteints de cette infection vermineuse. Raubitscheck (8) a montré que

(1) Berlin. Klin. Woch., 1903, p. 956.
(2) Berlin. Klin. Woch., 1903, nº 2, p. 21.
(3) Berlin. Klin. Woch., 1904, nº 44.
(4) Bioch., Ztschr., t. XIV, p. 99, 1907.
(5) Bioch., Ztschr., t. IX, p. 357, 1907.
(6) Berl. Klin. Woch., 1906, t. XLIII, p. 421.
(7) Zeitsch. f. Klin Mediz., t. LXI, 1907.
(8) Centr. f. Bakter., t. XLVI, p. 508, 1908.

le corps des bactéries contient une hémolysine thermostable qui est un lipoïde. Les plus riches en cette substance sont le pyocyanique, les bacilles acido-résistants, le bacille cholérique et ceux du groupe coli-Eberth.

Quoi qu'il en soit, Kyes et Sachs sont arrivés à neutraliser l'action du toxilécithide du cobra par la cholestérine car, à côté des précédents, il y a des lipoïdes antihémolytiques.

Ranson (1) a montré que l'action hémolytique de la saponine était beaucoup plus intense alors que les globules rouges étaient séparés du sérum sanguin et suspendus dans l'eau physiologique. La substance protectrice du sérum passe dans l'éther, et l'auteur l'a identifiée à la cholestérine ; d'ailleurs cette substance, chimiquement pure, possède la même propriété. Von Eisler (2) a vu également que la cholestérine paralyse la tétanolysine et la saponine. Pribram de son côté, a observé que les globules rouges possèdent dans leur couche périphérique des substances lipoïdes qui assurent leur résistance contre l'action destructive de divers produits (3).

Noguchi, en 1902, a montré que l'action antihémolytique exercée par le lait et le sérum sanguin à l'égard de certaines phyto-hémolysines (agaricine, saponine), ou bactério-hémolysines était due à la présence dans le sérum et dans le lait de cholestérine et de lécithine.

Iscovesco a aussi étudié l'action antihémolytique des lipoïdes du sang. Son lipoïde E I A est une antihémolysine non spécifique. La cholestérine qu'il a également étudiée s'est montrée douée d'un pouvoir antihémolytique considérable, si bien qu'il en a proposé l'emploi thérapeutique dans les cas de déglobulisation, tuberculose, lymphatisme, etc.

---

(1) Deut. med. Wochens., 1901, n° 3, p. 194.
(2) Zeitch. f. exper. Path. u. ther., Berlin 1906, t. III, p. 296.
(3) Mémoire publié par l'Université de Pensylvanie, 1902.

Les expériences de Kyes, de Flexner et Noguchi, rapportées plus haut, ont amené Bezzola (1) à se demander si la lécithine, pouvant remplacer le sérum dans l'action hémolytique du venin, ne pouvait pas être identifiée au complément. Ayant employé la méthode de Bordet et Gengou, l'auteur, après avoir saturé le venin par de la lécithine, a ajouté ensuite le complément du sérum normal. Or, comme le venin absorbe à la fois la lécithine et le complément, il en déduit que le rôle des deux substances est différent.

En ce qui concerne le séro-diagnostic des maladies infectieuses par la méthode de déviation du complément, Levaditi et Yamanouchi (2), en étudiant le mécanisme de la réaction de Wassermann, ont vu que celle-ci est attribuable à la présence dans le sérum sanguin et le liquide céphalo-rachidien de certains composés non protéïques, à l'état colloïdal, qui, en présence des sels biliaires et des lipoïdes du foie, précipitent et déterminent la fixation du complément. Ils ont montré également que l'on pouvait remplacer l'antigène spécifique par de la lécithine ou de l'extrait alcoolique de bile de singe. C'est à un résultat identique que sont arrivés divers auteurs (Porges et Meier, Barannikoff).

Rôle des lipoïdes dans la formation des anticorps.

Enfin les lipoïdes pourraient provoquer la formation d'anticorps. C'est ce qui résulte des expériences de Bang et Forssmann (3) qui ont obtenu des hémolysines spécifiques en injectant aux animaux des extraits éthérés de globules rouges, et de celles de Kleinschmidt (4) par des injections d'une ma-

(1) Centr. f. Bakt., 1908, t. XLVI, p. 433.
(2) C. R. Soc. Biol., 1907, t. LXIII, p. 740.
(3) Beitr. z. chem. Physiol. u. Path., 1904, t. VIII, p. 238.
(4) Berlin. Klin. Wochens., 10 janvier 1910, p. 57.

tière grasse sensibilisée pour ainsi dire par les bacilles tuberculeux, la nastine, de Pick et Schwarz (1) avec des émulsions lécithinées du bacille typhique.

Action antitoxique de certains lipoïdes.

Voyons maintenant tous les faits définitivement acquis qui militent en faveur de l'action antitoxique de certains lipoïdes, action qui est susceptible de s'exercer aussi bien sur les poisons minéraux et organiques que sur les poisons d'origine microbienne.

Tout d'abord, faisons remarquer que nous ne voulons pas généraliser d'une façon absolue cette propriété antitoxique pour tous les lipoïdes de l'organisme. Nous venons de voir que certains d'entre eux sont hémolytiques, c'est-à-dire toxiques pour les éléments nobles du sang. Ainsi, par exemple, il existe dans le corps thyroïde des graisses qui sont des poisons sans que pour cela, il y ait un parallélisme entre le pouvoir toxique et le pouvoir hémolytique des lipoïdes de la thyroïde (Iscovesco).

Nous avons fait déjà observer, à cet égard, que la toxicité pouvait être due à certains éléments, non encore connus existant dans les tissus et organes et solubles dans les graisses ou dans les dissolvants (éther, chloroforme, éther de pétrole, etc.) utilisés à l'extraction.

Quant au pouvoir hémolytique de certains lipoïdes, il semble tout rationnel de l'expliquer par leur composition même, laquelle diffère pour chacun d'eux par la proportion de cholestérine et de phosphatides qu'ils contiennent. C'est ainsi qu'il semble que les lipoïdes pauvres en cholestérine soient

(1) Biochem. Zeits., t. XV, p. 453.

plus hémolytiques que ceux dans lesquels prédominent au contraire les composés cholestériques. Et, de fait, Salkowski avait déjà prévu, dès 1906, l'action antitoxique de la cholestérine que renferme le sérum sanguin en pensant que cette substance pouvait bien être l'agent de la défense contre les substances hémolytiques, produites dans l'organisme ou contre celles d'origine exogène provenant des aliments.

Les faits que nous avons antérieurement cités relatifs à l'action antihémolytique de la cholestérine peuvent être considérés comme des réactions de défense provoquées par la cholestérine.

Mais serrons de plus près cette question si importante de l'antitoxicité des lipoïdes :

C. Fermi (1) a montré en 1906 que des émulsions de lécithine, de cholestérine, de substances riches en phosphatides comme le jaune d'œuf par exemple, possèdent contre la rage, un pouvoir immunisant au même titre que la substance nerveuse rabique.

Wassermann et Takaki (2) ont montré que les lipoïdes, contenus en si grande quantité dans le cerveau, sont susceptibles de se combiner avec le poison tétanique et de neutraliser aussi son action toxique.

Almagia a cherché à déterminer quelle était la substance qui, dans les expériences précédentes de Wassermann et Takaki, fixait la toxine tétanique sur le tissu nerveux. Il est arrivé à cette conclusion que la lécithine et la cholestérine jouissent des mêmes propriétés de fixation que la substance nerveuse entière.

Le pouvoir de fixation et de neutralisation de la toxine tétanique est beaucoup plus développé avec la cholestérine qu'avec la lécithine.

---

(1) Centr. f. Bakter., t. XLVI, p. 68, 1908.
(2) Berlin. Klin. Wochens., 1898, p. 5.

Ces constatations ont amené Almagia à essayer, avec un certain succès, les injections de cholestérine comme moyen de préservation chez les animaux primitivement injectés de toxine. Passant dans le domaine pratique, Almagia et Mendes (1) ont employé ces injections dans deux cas de tétanos humain ; les deux malades ont guéri. Dans les deux cas, il s'agissait d'un tétanos grave, à marche rapide. De sorte que ces auteurs estiment qu'on ne peut considérer ces deux observations comme des cas de tétanos à allure chronique, évoluant spontanément vers la guérison. Ils pensent que la cholestérine, l'un des composants des lipoïdes cérébraux, injectée, neutralise véritablement d'une façon continue la toxine produite et permet dès lors à l'organisme de se débarrasser de la toxine déjà fixée sur les centres nerveux et les bacilles.

Cernovodeanu et V. Henri (2) confirment le rôle des lipoïdes cérébraux comme neutralisant la toxine tétanique. En outre Takaki (3) en traitant le cerveau desséché par de l'alcool extrait une substance qui fixe et neutralise le poison tétanique, et la partie qui résiste à l'action antitoxique n'a plus aucune action vis-à-vis du tétanos. Nous devons, à la vérité dire que, malgré ces faits appuyés par des auteurs différents Tiffeneau et Marie (4) estiment que la lécithine et la cholestérine n'ont aucune action *in vitro* sur la tétanotoxine et que le pouvoir neutralisant exercé par la substance cérébrale sur le poison relève de l'action de ses composants.

Faisons bien remarquer que ces derniers auteurs semblent être seuls à considérer les lipoïdes cérébraux comme inactifs dans l'action antitoxique exercée par la substance cérébrale

(1) Reforma medica, 1907, p. 651.
(2) C. R. Soc. Biol. 1907, t. LXII, p. 392.
(3) Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol., t. XI, p. 288-1909.
(4) Ann. de l'Institut Pasteur, 1908, mai, p. 289.

Tout récemment, Mario, Legale (1) reconnaissent aux complexes lipoïdes une action bactéricide, puisque les extraits éthérés d'organes d'animaux, mis au contact des spores charbonneuses dans des boîtes de Pétri ou dans du bouillon, stérilisent les liquides contaminés.

Pouvoir antitoxique de l'un des composants des lipoïdes : la cholestérine et ses dérivés.

Mais à propos du pouvoir antitoxique de l'un des constituants des lipoïdes, la cholestérine, il est utile que nous revenions en arrière dans la nomenclature des faits. Fraser avait été le premier à remarquer que les extraits alcooliques le bile pouvaient neutraliser une dose plusieurs fois mortelle le venin de vipère. C'est alors que Phisalix (2) a pu démonrer d'une façon indiscutable l'action antitoxique de la cholestérine à l'égard du venin du même animal. Les recherches e poursuivant, Kyes et Sachs font voir que la cholestérine peut rendre non toxique la combinaison de lécithine et de venin de cobra appelée cobralécithide.

Il semblerait donc que la lécithine des lipoïdes soit chargée le fixer, de laquer, en quelque sorte, le poison et que la cholestérine ait pour but de la rendre inoffensive en formant, avec a toxine, un complexe analogue à celui qui se forme lorsqu'on dditionne une solution alcoolique de cholestérine d'une utre solution alcoolique de digitonine (saponine). C'est, du este, l'opinion de A. Minz (3) qui pense que la cholestérine ontracte une véritable combinaison avec le toxolécithide, equel n'est plus susceptible alors d'hémolyser les globules ouges.

---

(1) Pathologica, 1911.
(2) Biochem. Zeitchr., t. IX, p. 357-1908.
(3) Loc. cit.

A propos de cette action antihémolytique de la cholestérine, les travaux abondent et nous n'avons pas la prétention de les citer tous. Qu'il nous suffise de citer ceux de Noguchi (1), de Landsteiner et Eisler (1) et de Mieller (2).

Lorsque nous entreprîmes, en 1904, nos premières expériences relatives à l'action de la cholestérine sur le bacille tuberculeux, alors que le rôle de cette substance dans l'économie était imparfaitement connu, des tâtonnements qui ont duré plusieurs années ont marqué le début de nos expériences; il y a plus de dix ans que l'un de nous (3) a démontré que la cholestérine existait même dans les cryptogames et aussi dans certaines espèces microbiennes donnant ainsi la preuve que ce produit se trouve avec une constance remarquable non seulement chez les animaux, mais aussi dans toutes les cellules végétales. Aussi avons-nous voulu voir si la cholestérine animale ne possédait pas des propriétés immunisante contre le bacille tuberculeux : les résultats obtenus ont été assez heureux, mais inconstants. C'est alors que nous avons dirigé nos recherches sur les lipoïdes et, en particulier, sur ceux retirés de la bile. Ces travaux, qui ont fait l'objet de nombreuses communications, seront rapidement esquissés plus loin à propos de l'action antitoxique de la paratoxine vis-à-vis du poison tuberculeux.

Continuons à relater toutes les recherches faites à partir de cette époque avec la cholestérine considérée comme un agent susceptible de neutraliser les poisons.

Tout d'abord Vincent (4), en étudiant le pouvoir antitétanique de la bile, constate que ce pouvoir appartient surtout à la cholestérine et aux savons biliaires. De ces faits, il faut rapprocher les deux cas de guérison de tétanos obtenus pa

(1) Wien. Klin. Wochens., p. 676-1904.
(2) Centr. f. Bakter., t. XXXIV, p. 567-1903.
(3) C. R. Ac. des Sciences, t. CXXX, p. 723 et t. CXXVI, p. 909-1898.
(4) C. R. Soc. Biol., 1908, t. LXIII, p. 692.

Almagia et Mendes à la suite d'injections de cholestérine (voir p. 20).

Iscovesco (1) estimant aussi que, dans le sang, la cholestérine joue un rôle défensif et que, dans la cellule où elle s'accumule, surtout à la périphérie, elle constitue une barrière et une défense, a pensé à utiliser cette substance en thérapeutique. Cet auteur, guidé par l'action antihémolytique de la cholestérine, l'a employée dans des cas de chlorose rebelle et a obtenu des améliorations et même des guérisons. Dans huit cas de tuberculose pulmonaire, l'état général a été considérablement amélioré, l'anémie a considérablement diminué sans que la lésion elle-même ait présenté un changement important. Iscovesco a encore administré la cholestérine à des enfants lymphatiques, avec des adénopathies diverses ou des tuberculoses locales et il a observé des améliorations rapides dans tous les cas. Cet auteur ajoute qu'il croit la cholestérine indiquée dans tous les cas de déglobulisation.

Nous voyons alors, à la suite de la publication de tous ces travaux sur l'action antitoxique de la cholestérine, l'attention attirée sur la quantité plus ou moins grande de cette substance dans le sang autour de certaines affections. C'est ainsi que Chauffard, Guy-Laroche et Grigaut (2) reconnaissent que dans le premier septénaire de la fièvre typhoïde, le taux de la cholestérine du sérum sanguin est faible et le plus souvent inférieur à la normale. Puis la courbe devient progressivement ascendante pour atteindre son maximum entre le 27° et le 56° jour. Ce maximum se produit au moment de la défervescence et dans les huit jours qui suivent, et précède toujours la reprise alimentaire. Dans les cas de rechute ou de perforation, la cholestérine tombe brusquement au-dessous

(1) Presse médicale, 1908, t. II, p. 554.
(2) C. R. Soc. Biol., 14 janvier 1911.

de la normale et cet abaissement ne s'accompagne pas d'une réascension secondaire.

L'hypocholestérinémie, au début de la maladie et des rechutes, semble bien une réaction d'état infectieux aigu, l'hypercholestérinémie de la fin de la maladie semble une réaction d'immunisation. Ces deux résultats, disent les auteurs, peuvent s'expliquer par un rôle antitoxique de la cholestérine.

Incontestablement, la cholestérine, que l'on considérait jusqu'ici comme un produit de désassimilation résultant du métabolisme des matières albuminoïdes et destiné à être rejeté de l'économie, possède une action neutralisante vis-à-vis de certains poisons, mais il semble bien établi qu'elle n'est qu'une partie active des lipoïdes dont le pouvoir antitoxique s'exerce d'une façon plus active, lipoïdes plus assimilables car ils ont cet avantage considérable de prendre avec leur mélange à l'eau, l'état colloïdal. Or, cet état physique contribue pour une grande part à leur action si énergique.

Les lipoïdes agissent comme des antitoxines.

Nous allons donner maintenant des observations dans lesquelles les lipoïdes jouent le véritable rôle d'antitoxines.

Deyker pacha et Reschad bey (1) ont extrait du Streptothrix, cultivé sur le lait, un lipoïde, défini, cristallisable qu'ils appellent la nastine. Ce composé injecté à des lépreux agit comme les cultures vivantes de Streptothrix ; il bactériolyse énergiquement les bacilles lépreux, provoquant une immunisation active contre les substances grasses qui imprègnent le bacille et lui permettent de résister aux agents de défense de l'économie.

(1) Deut. med. Wochens., t. XXXIII, p. 89, 1907.

Kleinschmidt (1) reprenant l'étude de la « nastine » prétend qu'elle provoque chez le lépreux à qui elle est injectée la formation d'anticorps fixateurs du complément.

La tuberculonastine, combinaison de nastine et de lipoïde, détermine une fixation du complément avec le sérum de tuberculeux avérés. Le phénomène repose sur la présence de ce corps lipoïde. Dans une série de cas, il existe une analogie frappante entre la fixation du complément avec la tuberculonastine et la tuberculine. Il en résulte que l'on doit concevoir cette action de la tuberculine comme fonction de sa teneur en corps lipoïde.

Emmerich et Löw avaient attiré l'attention sur les propriétés bactéricides et bactériolytiques de la pyocyanase qu'on obtient en filtrant les vieilles cultures pyocyaniques à travers le filtre Berkefeld. Ces auteurs avaient observé que cette solution de pyocyanase tuait et dissolvait non seulement les bacilles pyocyaniques, mais encore les streptocoques, staphylocoques, gonocoques, vibrions cholériques, les bacilles de la diphtérie, etc. Emmerich et Löw attribuaient à tort cette action à une enzyme bactériolytique.

Or Raubitschek et Rüss (2) ont montré que si on traite la pyocyanase par de l'éther, du chloroforme ou de l'alcool, on en extrait une substance lipoïde dont l'action sur les cultures microbiennes est tout à fait semblable à celle de la pyocyanase. Inversement la pyocyanase, privée de ses lipoïdes, se montre presque inactive et présente, en tout cas, une diminution considérable de son pouvoir bactéricide.

Le rôle de défense des lipoïdes a encore été établi dans un mémoire de Landsteiner et Erlich (3) « sur les propriétés bactéricides des lipoïdes et leur aptitude au rôle de complément ».

---

(1) Berlin. med. Klin. Wochens., 10 janvier 1910, p. 57.
(2) Wien. Klin. Wochens., 1908, p. 150.
(3) Centralb. für Bakt., t. XLV, p. 247, 1908.

Ces auteurs ont montré que la combinaison : sérum + lipoïde, agit de façon analogue à la combinaison : ambocepteur + complément, et ils pensent que la bactériolyse peut se produire par réaction sur les parties grasses du corps des bactéries et que les compléments même du sérum sanguin sont peut-être des substances grasses.

On voit donc que, d'après eux, les lipoïdes sont chimiquement et fonctionnellement analogues, sinon identiques, aux compléments du sérum qu'ils sont capables de remplacer dans certaines expériences de cytolyse. Ces substances s'étant montrées d'une importance égale dans la bactériolyse, Landsteiner et Erlich se sont demandé si le pouvoir bactéricide reconnu aux organes de l'homme ne leur était pas attribuable, hypothèse que leur travail a démontré.

C'est là la première notion relative à l'importance des lipoïdes dans les phénomènes de défense de l'organisme et nous rappellerons que nous sommes parmi les premiers, à avoir envisagé l'auto-protection de l'organisme par les lipoïdes élaborés dans son sein (1) (voir p. 27).

A. Bogomolez (2) a empoisonné des chats avec la toxine du botulisme et il a remarqué que l'écorce des surrénales de ces animaux produisait un accroissement d'adrénaline, c'est là un processus de défense pour empêcher le collapsus cardiaque. Mais quand l'intoxication ne suit pas une marche très rapide, on constate de plus que la substance corticale sécrète abondamment des lipoïdes. Ce point a son importance en raison des constatations faites par Kempner et Schepelewsky (3) sur le rôle joué par les lipoïdes dans la neutralisation de la toxine botulique.

---

(1) Tribune médicale, 24 avril 1909.
(2) Zeitsch. für Furnanil, 7 novembre 1910.
(3) Zeit. für Hygiène, 1898, t. XXVII, p. 213.

AUTO-PROTECTION DE L'ORGANISME PAR LES LIPOÏDES

Actuellement, il est admis par tout le monde, physiolo-
istes et cliniciens, que le foie est le défenseur de l'économie
ontre les infections et les intoxications. Mais bien peu d'au-
eurs se sont préoccupés de chercher comment cet organe
git pour remplir son rôle, et le mécanisme de l'auto-protec-
on organique est resté, jusque dans ces derniers temps, à
eu près complètement ignoré. On s'est demandé quels
taient, parmi les nombreux produits qui sont sécrétés par le
oie, ceux qui possédaient ce rôle antitoxique, et jusqu'à pré-
ent personne n'avait encore conclu.

Nous avons vu que Phisalix avait cru tenir la solution du
roblème en démontrant que la cholestérine, considérée jus-
u'alors comme un produit excrémentitiel, neutralisait l'ac-
on antitoxique du venin de cobra. Les recherches person-
elles que nous avons entreprises depuis plus de sept ans nous
nt permis de nous rendre compte que la cholestérine possède
ertainement un pouvoir antitoxique, mais infiniment moins
onsidérable que celui d'autres substances que l'on trouve
ssociées à elle dans les lipoïdes biliaires et qu'on a dési-
nées sous le nom d'oxy-cholestérine, éther-oxyde de choles-
rine, etc. L'ensemble de ces substances est caractérisé par ce
it qu'elles sont solubles dans l'éther de pétrole qui dissout
n même temps les graisses et les phosphatides à l'exclusion
es produits acides engendrés par l'autolyse, et nous les
ons désignées sous le terme générique de *paratoxine*.

Leur action antitoxique s'exerce de plusieurs façons mais
pose avant tout sur ce fait que leurs propriétés sont sur-

tout antihémolytiques, c'est-à-dire qu'elles s'opposent au diverses causes de destruction des globules du sang. A côt d'elles on trouve dans la bile d'autres produits, tels que le phosphatides, auxquels on avait voulu reconnaître une actio antitoxique.

Toutes ces substances antitoxiques sont solubles dans le corps gras. Elles entrent dans la constitution des substance lipoïdes, qui se trouvent ainsi formées d'une partie grasse qu sert de véhicule et d'une partie active complexe, les anti toxines.

Nous avons certainement été les premiers à attirer l'atten tion sur le rôle de défense que remplissent ces corps, extrait de l'économie. Depuis la publication de nos travaux su l'extrait biliaire antitoxique ou paratoxine, bien des publica tions ont eu lieu en France, mais surtout à l'étranger, qui on démontré que les composés cholestériques se diffusaient dar l'économie tout entière et apportaient à chaque organe le éléments dont il a besoin pour se défendre contre les proces sus d'infection ou d'intoxication. On n'a qu'à se reporter au faits que nous avons cités dans le chapitre précédent pour s rendre compte que Fermi, Raubitschek, Pribam, Landsteiner Erlich, Iscovesco, Chauffard, etc., etc., ont apporté de mu tiples observations expérimentales ou cliniques qui sont ve nues confirmer notre thèse. Ces auteurs, et bien d'autre encore qu'il serait trop long de citer ici, ont démontré d'un façon certaine que les lipoïdes contiennent des substance antitoxiques et que c'est à eux qu'est dévolue l'auto-protec tion de l'organisme.

Nous-mêmes avons démontré que ces antitoxines se di fusent dans tout l'organisme et vont se déposer là où leu présence est nécessaire. Si l'on se reporte au tableau de diffu sion que nous avons donné plus haut, on arrive à cette con tatation très curieuse : c'est que les organes qui, par leu situation ou par leur fonctionnement, sont plus exposés au

atteintes des agents infectieux ou toxiques, sont précisément ceux qui contiennent la plus grande quantité de lipoïdes. Ce qui est plus intéressant encore, c'est que leurs lipoïdes sont les plus riches en composés cholestériques. Par exemple, le poumon, qui est très exposé aux infections venues de l'extérieur, est très riche en lipoïdes actifs, il en est de même pour la prostate, qui est située sur le chemin des infections urinaires ascendantes. Inversement les os et la moelle osseuse profondément situés et relativement à l'abri des causes d'infection n'en contiennent guère ou pas du tout : les lipoïdes qu'ils fournissent contiennent surtout des graisses neutres. Les centres nerveux, organes fragiles, très sensibles aux actions novices et qu'il faut protéger à tout prix, sont très riches en lipoïdes, et leurs lipoïdes sont eux-mêmes très riches en substances antitoxiques.

Bien plus, non seulement les organes contiennent les éléments de défense dont ils ont besoin, mais encore ils voient ceux-ci s'accroître en quantité et peut-être même en qualité, quand ils sont directement touchés par une infection. Dans ce cas, les graisses des autres parties de l'économie se mobilisent en quelque sorte et leur apportent les principes actifs qu'elles contiennent. On sait, en effet, que les organes directement touchés par une maladie infectieuse ou toxique sont souvent le siège d'une accumulation de graisse que l'on considérait jusqu'à présent comme le résultat d'une dégénérescence des cellules. Or les idées que nous venons de développer nous permettent au contraire de considérer cette accumulation de graisse comme un apport de substances lipoïdes, chargées d'antitoxines destinées à lutter contre les actions pathogènes dont l'organe malade est le siège.

Les travaux tout récents de divers auteurs (Lebedeff, Rosenfeld, Leick, Winkler) ne laissent aucun doute sur l'existence de ce transfert de graisse qui paraît être en rapport avec la présence dans le sang d'une quatité de graisse

en circulation plus considérable qu'à l'état normal. Il n faut pas oublier que le foie se charge de graisse et parfoi même d'une façon considérable, au cours de la plupart de maladies toxiques et infectieuses. Dans bien des cas, ce n'es là qu'une apparence de dégénérescence et l'on doit plutô considérer cette accumulation de matières grasses comm destinée à former des lipoïdes et à servir de vecteur aux subs tances agissant comme antitoxiques.

Les organes directement touchés par un processus patho logique sont souvent eux-mêmes chargés de matières grass qui ne sont autres que les lipoïdes défenseurs. Cette faço d'interpréter les faits modifie totalement les idées actuell sur la dégénérescence graisseuse organique et montre qu'ell est en réalité le résultat d'un processus éminemment actif agressif et non d'un processus de déchéance.

Les lipoïdes sont donc les agents primordiaux de l défense de l'organisme mais, point important à considére ils ne le sont pas tous. En effet, à côté des lipoïdes qu empêchent la destruction des globules sanguins il en exist d'autres qui la favorisent : à côté des lipoïdes antihémoly tiques, il existe des lipoïdes hémolytiques. Les recherch que nous avons entreprises nous permettent de dire que le lipoïdes antihémolytiques, c'est-à-dire les seuls qui possède une propriété franchement antitoxique, sont ceux qui co tiennent les produits que nous avons isolés dans la bil cholestérine, oxycholestérine, éther cholestérique, etc. L lipoïdes destructeurs des globules sanguins et paraissa dépourvus de propriétés défensives, sont ceux qui contienne surtout de la lécithine ou plutôt des phosphatides.

D'après nos recherches et d'après celle des auteurs qui s sont occupés après nous de cette question, nous pensons qu la défense de l'organisme (auto-protection) peut être sch matiquement envisagée de la façon suivante :



On doit considérer le foie comme le centre de cette défens

ar c'est lui qui élabore les antitoxines dont elle a besoin. a bile qui les contient et qui les solubilise, va inonder la urface de l'intestin où elle se résorbe. Par cette voie, les ubstances antitoxiques pénètrent dans les systèmes san- uin et lymphatique et vont se diffuser dans tous les organes. lles accomplissent cette migration sous la forme de subs- nces lipoïdes et, très vraisemblablement, les phosphatides ont on a signalé le rôle hémolytique remplissent ici une onction utile en favorisant le passage des lipoïdes à l'état olloïdal sous lequel leur diffusion et leur action doivent tre augmentées. Ces antitoxines ainsi véhiculées par les poïdes entrent dans la constitution des divers organes dont lles assurent la protection contre les agents pathogènes.

Cette façon d'envisager l'auto-protection de l'organisme 'est-à-dire sa défense par des substances élaborées dans son ein, peut paraître très théorique, surtout telle que nous exposons succinctement ici. Mais il ne faut pas oublier u'elle repose sur des expériences très nombreuses qui sont onfirmées les unes par les autres et nous pensons que avenir démontrera que nous portons en nous-mêmes, pour ssurer notre défense contre les intoxications et les infections, es produits bien supérieurs à ceux que nous avons été isqu'ici chercher au dehors.

Importance primordiale des conditions de préparation des lipoïdes destinés à l'expérimentation.

Nous avons vu que la différenciation des lipoïdes est seu- ment établie sur les variantes de leur procédé d'extraction ıns lequel on utilise un dissolvant des graisses. Or la compo- tion du produit obtenu varie d'après la nature du dissolvant ioisi et aussi suivant qu'on opère sur des organes recueillis

immédiatement après que l'animal a été abattu ou sur de organes autolysés. Lorsque nous avons utilisé, pour la prépa ration de la paratoxine, l'éther de pétrole à l'exclusion d tout autre disolvant et, en particulier, de l'éther ordinair nous avions des raisons capitales pour le faire. C'est ainsi qu l'emploi de l'éther de pétrole dissout, *sans les modifier*, le phosphatides non saturés, qui sont très sensibles, au contrair à l'action oxydante de l'éther ordinaire. Ce dernier a auss l'inconvénient de dissoudre des corps du groupe des lipo chromes et certains acides tous composés susceptibles d'ame ner des accidents lorsqu'ils sont administrés par la voie hypo dermique. Justement, l'un de nous vient de publier le premiers résultats de ses recherches sur les composés étran gers introduits dans les lipoïdes par un dissolvant mal chois surtout quand on opère sur des organes non traités imm diatement après leur excision. (*Société de Biologie*, déc. 1911

En effet, on sait que les modifications dues à l'auto lyse sont rapides et que, dans ce processus, il se forme de acides lactique, formique, et des acides gras libres. En somm l'action physiologique d'un lipoïde donné est en rappo intime avec son procédé d'extraction ; c'est ce qui expliq les résultats quelquefois discordants publiés par certain auteurs qui ont méconnu l'existence, dans les lipoïdes, de c composés divers entraînés par le dissolvant et dus à la rap dité du processus autolytique.

Atténuation de la tuberculine par l'extrait éthé de bile (paratoxine).

Dans une communication faite à la *Société Médicale d Hôpitaux*, en février 1909, nous avons établi l'existence d'u atténuation de la tuberculine laissée pendant quarant huit heures en contact avec des extraits éthérés biliair

riches en lipoïdes, mélangés à du sérum. Avec le mélange ainsi obtenu, nous avons pratiqué des cuti-réactions en nous servant comme témoins des tubes à cuti-réactions du commerce. Nous avons ainsi obtenu des réactions beaucoup plus faibles du côté où la tuberculine avait été mélangée avec les extraits biliaires.

On aurait pu nous objecter, qu'étant donnée la variabilité des tuberculines, il nous était difficile de comparer une solution du commerce avec celle préparée par nous-mêmes.

Aussi avons-nous institué l'expérience contrôle suivante : nous nous sommes servis comme témoin d'une solution au centième, préparée avec la tuberculine sèche du commerce. De même que dans les expériences précédentes le mélange d'expérimentation était constitué par huit centimètres cubes à 1 pour 80, plus un centimètre cube de paratoxine, plus un centimètre cube de sérum frais ; le tout était laissé à l'étuve pendant quarante-huit heures.

Nous avons fait des cuti-réactions chez douze malades, sept tuberculeux cliniquement et cinq non tuberculeux. Avec la tuberculine au centième nous avons obtenu deux réactions fortes, quatre réactions moyennes, deux réactions faibles. Le mélange de tuberculine, d'extrait biliaire et de sérum nous a donné seulement une réaction moyenne et sept réactions faibles.

Cette expérience n'était donc que la vérification des précédentes, en nous plaçant toutefois dans des conditions plus rigoureusement exactes et scientifiques.

Dans une deuxième série d'expériences, nous avons recherché l'influence du temps de contact des extraits biliaires et du sérum avec la tuberculine sur l'atténuation de cette dernière.

Nous avons gardé le mélange, fait dans les mêmes conditions que précédemment, et la tuberculine au centième pen-

dant huit jours à l'étuve à 57°, puis pendant huit autres jour à la température du laboratoire. La cuti-réaction a été pra tiquée sur trente malades, douze tuberculeux et dix-huit no tuberculeux cliniquement. La tuberculine au centième nou a donné six réactions fortes, six réactions moyennes, cin réactions faibles, treize réactions négatives.

Avec la tuberculine mélangée aux extraits biliaires nou avons obtenu : une réaction forte, deux réactions moyennes six réactions faibles, deux réactions très faibles et dix-neu réactions négatives.

Par conséquent, dans six cas la réaction a été négativ du côté où la tuberculine avait été mélangée à la paratoxine riche en lipoïdes, et au sérum, alors qu'elle était positiv pour la tuberculine au centième. Cette abolition de l réaction ne s'est pas manifestée uniquement lorsque l tuberculine au centième avait donné une réaction faible. E effet, pour ces six cuti-réactions négatives nous relevons d l'autre côté une réaction forte, une moyenne et quatre faible

Enfin, les deux réactions très faibles correspondent à un réaction forte et à une réaction moyenne de la tuberculine a centième.

Cette expérience confirme donc l'action qu'exerce la Para toxine en présence du sérum sanguin sur les solution de tuberculine. Lorsqu'on prolonge la durée du contac cette atténuation peut être tellement marquée que la tuber culine ainsi traitée ne donne plus la cuti-réaction.

Ces faits montrent toute l'importance des lipoïdes biliair dans la lutte de l'organisme contre la tuberculose. Ils semblen au premier abord, être en contradiction avec la communi cation de MM. Calmette et Guérin (Académie des Science 8 mars 1909). Ces auteurs ont montré, en effet, que la bile de animaux tuberculeux peut véhiculer les bacilles de Koc sans les tuer, et ils voient dans ce fait un mode très impor tant de propagation de la tuberculose, puisque les bacill

modifiés par la bile sont plus facilement absorbés par la muqueuse intestinale. Cependant cette contradiction n'est qu'apparente. En effet, les extraits biliaires isolés n'ont pas d'action, et MM. Calmette et Guérin ont oublié que ce n'est que lorsqu'ils sont en contact avec du sérum frais qu'ils acquièrent leurs propriétés antitoxiques et bactériolytiques.

C'est ainsi que la tuberculine n'est pas atténuée par l'addition de la seule paratoxine tandis qu'en la mélangeant en outre avec le sérum frais on est certain d'obtenir cette atténuation.

D'autre part, nous avons déjà fait cette remarque que la bile d'un animal détruit les bacilles d'un animal d'une autre espèce, ce qui confirme nos recherches cliniques sur l'action des extraits biliaires animaux sur la tuberculose humaine.

DEUXIÈME PARTIE

EMPLOI THÉRAPEUTIQUE DE LA PARATOXINE

IMMUNISATION DES COBAYES CONTRE LA TUBERCULOSE

Cobayes d'abord saturés de paratoxine, puis soumis à des injections de bacilles tuberculeux. Action préventive.

Si, par des injections répétées, on sature des cobayes de paratoxine puis, si on leur injecte des bacilles tuberculeux, soit par voie intrapéritonéale, soit par voie sous-cutanée, on constate qu'à part la mortalité ordinaire par entérite, les animaux ne semblent pas incommodés par la tuberculose. On constate même, le plus souvent, que si les animaux avaient maigri pendant la première période, ils grossissent parfois très rapidement, malgré l'injection de bacilles tuberculeux. Ce fait est très intéressant et se produit aussi bien après injection sous-cutanée de bacilles de virulence moyenne qu'après l'injection intrapéritonéale de bacilles exaltés par le passage sur milieu au manganèse (procédé de Baudran). Cette augmentation de poids n'est nullement liée à la production d'une péritonite, et jamais, à l'autopsie de nos animaux, nous n'avons trouvé d'exsudat péritonéal.

Les animaux témoins, par contre, présentaient souvent surtout s'ils avaient été injectés avec des bacilles poussés su milieu au manganèse, des exsudats péritonéaux et parfoi pleuraux abondants.

La comparaison des séries de cobayes traités par le lipoïdes avant de recevoir une injection de bacilles tuber culeux et des séries témoins nous a donné les résultat suivants : à la suite de l'injection bacillaire, la mortalité de cobayes traités était d'environ de 10 à 20 o/o par gastro entérite, morsure, infection. Mais les cobayes restant conti nuaient à vivre, alors que les animaux témoins étaient mort depuis plus d'un mois. Les animaux témoins présentaien des lésions classiques de tuberculose ganglionnaire, spléniqu et hépatique ; les animaux traités, sacrifiés un mois après l mort du dernier témoin, ne présentaient qu'une congestio bilatérale des ganglions inguinaux et iliaques en cas d'injec tion sous-cutanée, et le plus souvent des seuls ganglion iliaques en cas d'injection péritonéale. Cette congestio ganglionnaire bilatérale semble surtout due aux injection antérieures de lipoïdes, dont quelques-unes avaient donn lieu à des nodosités.

Au niveau des pédicules hépatique et splénique on n trouve pas de lésions tuberculeuses, mais un amas de graiss envahissant ces pédicules.

Cobayes soumis d'abord à des injections de bacille tuberculeux puis de paratoxine. Action curatrice.

Si, au lieu de faire l'injection de paratoxine de faço préventive, on la fait de façon curative, c'est-à-dire si o fait précéder de quelques jours les injections sous-cutanée de lipoïdes de l'injection sous-cutanée ou intrapéritonéale d

bacilles, on observe également toute une série de faits des plus intéressants.

Si l'injection journalière est volumineuse et atteint un centigramme par jour, on constate, au bout de quelques jours, la production des nodosités déjà signalées précédemment qui peuvent atteindre le volume d'une petite noix. Si l'on ouvre une de ces nodosités trois semaines à un mois après l'inoculation tuberculeuse, on constate qu'elle est remplie par un magma épais, crémeux.

Si l'on examine ce magma au microscope, on y trouve des bacilles de Koch ou des débris bacillaires colorables par le rouge de Ziehl.

Mais, fait particulièrement intéressant et qui montre sur le vif l'action bactéricide des lipoïdes, ce magma, injecté sous la peau ou dans le péritoine du cobaye, ne donne jamais de tuberculose.

Il se produit donc de véritables foyers de fixation à bacilles tuberculeux morts.

En outre, si l'on fait l'autopsie d'un cobaye ainsi sursaturé de paratoxine, on constate que le péritoine, et, en particulier, les replis gastro-spléniques et gastro-hépatiques, sont remplis d'une graisse blanc jaunâtre, présentant à l'examen les caractères des lipoïdes. On y trouve, en effet, dans la masse graisseuse, d'assez nombreux cristaux de cholestérine.

Il devenait intéressant de connaître la valeur de ces amas graisseux disséminés dans le péritoine. Etaient-ce des tubercules ou de simples amas de lipoïdes : les inoculations de ces amas à des cobayes démontrèrent qu'elles ne leur donnaient pas la tuberculose, il s'agissait donc d'amas lipoïdiques n'étant probablement que l'expression exagérée de la fixation rapide des leucocytes chargés de lipoïdes sur un point infecté par le bacille tuberculeux.

Ces résultats sont confirmés par une large expérimentation

puisqu'elle n'a pas porté sur moins de 500 cobayes répartis en diverses séries.

Ayant soumis au commencement de l'année 1909 plusieurs séries de cobayes à un traitement prolongé par des injections de paratoxine après les avoir préalablement soumis à l'inoculation de cultures pures et virulentes de tuberculose, nous avons pu constater que ces animaux survivaient dans une très large proportion par rapport à ceux qui avaient été inoculés sans être traités consécutivement.

Parmi les cobayes que nous avons ainsi traités en 1909 plusieurs vivaient encore en mai 1910. Nous avons eu alors l'idée de leur injecter des bacilles tuberculeux bovins sans les mettre ensuite au traitement à la paratoxine. Ces injections ont été très bien supportées. Deux cobayes ont été sacrifiés trois mois après cette nouvelle inoculation.

Une parcelle de foie et de rate, les ganglions iliaques, ont été prélevés et broyés dans un centimètre cube d'eau salée physiologique. L'émulsion ainsi obtenue a été injectée sous la peau de la cuisse de deux cobayes sains, aucun d'eux ne présenta de réactions ganglionnaires.

Il s'ensuit donc que les premiers avaient été manifestement immunisés contre la tuberculose.

Ces expériences démontrent que les lipoïdes biliaires (paratoxine) sont pourvus de propriétés antituberculeuses efficaces, qu'ils sont capables de prévenir l'évolution de la tuberculose expérimentale, et que les animaux traités par les lipoïdes et ayant résisté à la tuberculose, restent immunisés contre elle.

EFFETS LOCAUX DE LA PARATOXINE

Effets au niveau de l'injection. — Les injections sous-cutanées doivent être faites profondément sous la peau, soit dans le tissu cellulaire sous-cutané, soit en plein muscle, car si on injecte la paratoxine dans le derme elle se résorbe très lentement.

Ces injections ne sont pas douloureuses. On doit les faire de préférence soit dans l'espace inter-scapulaire, soit à la région dorso-lombaire. Il vaut mieux éviter de les faire dans la fesse, car elles pourraient devenir un jour une cause de gène. Quand on les fait sur les membres, ce qui n'est du reste pas à conseiller, il faut les faire intra-musculaires.

Il peut arriver que l'injection soit poussée au voisinage d'un filet nerveux, elle provoque alors une légère douleur dont il n'y a pas à tenir compte, c'est du reste ce qui arrive pour toute injection quelle qu'elle soit.

Chez certains sujets, il peut arriver que l'injection de paratoxine ne se résorbe pas, et produise un nodule induré. En pareil cas, il vaut mieux ne pas continuer à en faire, le sujet présentant une certaine intolérance pour ce mode de traitement. On pratiquera alors la médication par la voie buccale.

Effets sur les voies digestives.— La paratoxine donnée par la voie buccale n'amène jamais de troubles digestifs, quelle que soit la dose. L'estomac la tolère parfaitement et elle passe par l'intestin sans amener ni coliques, ni diarrhée. Au contraire, elle présente toujours l'avantage de stimuler l'appétit et de lutter contre les troubles intestinaux qui sont si fréquents chez les tuberculeux et chez les anémiques.

Effets sur la muqueuse laryngée. — Les injections intra-

laryngées de paratoxine sont indiquées toutes les fois que le larynx présente des lésions tuberculeuses, qu'il s'agisse d'une congestion simple des bandes ventriculaires ou de lésions ulcéreuses des cordes vocales. L'action locale de la paratoxine sur la muqueuse laryngée est des plus nettes : au bout de trois ou quatre semaines d'injections locales les signes de congestion disparaissent et la voix reprend peu à peu son timbre normal.

Quand il s'agit de lésions ulcéreuses, le processus de réparation est plus long à se faire, mais il finit par se produire et des laryngologistes, en particulier Valentin et Labarrière, ont vu la cicatrisation totale des lésions se produire. Il se produit au début une diminution de rougeur au pourtour de l'ulcération, puis un rétrécissement progressif de la surface malade. Des récidives sont possibles après la guérison, car le larynx se réinfecte par les bacilles qui viennent du poumon. Aussi est-il nécessaire de faire le traitement général en même temps que le traitement local.

Sans aucun doute, la paratoxine a une action directe sur les bacilles avec lesquels elle est mise en contact. Il s'agit sans doute, en ce cas, de phénomènes osmotiques, d'antitoxines, pénétrant par osmose dans l'organisme du bacille. C'est là le phénomène d'osmo-nocivité bien connu des bactériologistes.

Effets locaux sur le lupus. — L'action sur la peau lupique est tout à fait comparable à celle qui s'exerce sur la muqueuse laryngée. Employée en vaporisations la paratoxine procure, au moment de son application, une sensation de chaleur et de battement au niveau de la région traitée.

Cette sensation, très supportable du reste, dure à peine une demi-heure, elle se répète à chaque vaporisation, mais elle s'accuse de moins en moins, à tel point qu'au bout de quatre ou cinq jours, elle disparaît tout à fait.

Le pourtour des lésions lupiques commence d'abord à blanchir, puis le fond des ulcérations pâlit à son tour, et la cicatrisation s'accuse progressivement. Au bout de six à huit semaines de traitement en moyenne on ne trouve plus là où existait le lupus, qu'un tissu légèrement blanchâtre et totalement dépourvu de cet aspect luisant que donne le traitement par les rayons X. Les plaques ulcérées sont remplacées par un tissu de cicatrice qui ne diffère du tissu sain que par sa teinte blanchâtre. Au bout de quatre à cinq mois de traitement cette pâleur spéciale s'atténue peu à peu et les traces du lupus disparaissent avec elle.

Là encore il s'agit très vraisemblablement de phénomènes d'osmo-nocivité. Les bacilles perdent de leur vitalité au contact des antitoxines et les tissus de l'organisme voient leur vitalité s'exalter, ce qui permet à la cicatrisation de s'effectuer.

EFFETS GÉNÉRAUX DE LA PARATOXINE SUR L'ORGANISME

1° *Sur la température.* — Lorsqu'on emploie les injections sous-cutanées de paratoxine, les sujets présentent assez souvent, mais ce n'est pas une règle absolue, une légère réaction thermique qui ne dépasse guère un demi-degré. Ce n'est que dans des cas très exceptionnels qu'une élévation plus forte se produit.

La température commence à monter trois ou quatre heures après l'injection. Elle reste à son summum pendant une heure ou deux, et la défervescence s'opère dans l'espace de quatre à cinq heures.

C'est du moins ce qu'on observe quand on fait l'injection chez des tuberculeux apyrétiques.

Mais lorsqu'on la pratique sur des malades fébricitants l'action de la paratoxine se borne à élever légèrement la courbe thermique habituelle du malade.

Au bout de quelques jours cette réaction thermique ne se produit plus. Du reste, dans l'immense majorité des cas, elle manque totalement. De toute façon jamais cette élévation de température n'a fait obstacle au traitement.

2° *Sur la circulation.* — La tension artérielle ne subit aucune modification appréciable au début du traitement. Par contre on peut constater au bout d'un ou deux mois de traitement par la paratoxine que la tension qui était le plus souvent au-dessous de la normale au début, s'est légèrement relevée pour devenir normale. Dans quelques cas, nous avons pu noter une légère hypertension, de 16 à 17 par exemple.

Lorsque la tension artérielle se maintient à un degré plus élevé que celui-ci, fait exceptionnel, le traitement doit être suspendu pendant quelque temps pour être repris plus tard. Ceci se voit principalement chez les malades, fortement entachés d'arthritisme. Ce sont, du reste, ceux qui guérissent le mieux.

3° *Sur le sang.* — La paratoxine, étant fortement antihémolytique, permet au sang de se régénérer rapidement. On note l'augmentation du nombre des globules rouges, puis, au bout d'un certain temps de traitement, on s'aperçoit que le sang contient à nouveau de la cholestérine alors qu'il en est habituellement dépourvu chez les tuberculeux ainsi que l'avaient démontré Gilbert et Herscher.

4° *Sur la respiration.* — Aucune action particulière n'est à signaler.

5° *Sur les voies digestives.* — L'introduction de la paratoxine dans l'organisme n'amène aucune réaction morbide. Au contraire, les fonctions digestives sont stimulées et l'anorexie disparaît.

Un fait qui nous a été signalé par de nombreux médecins et que nous avons pu constater nous-mêmes maintes fois est une hypersécrétion biliaire qui donne aux selles une coloration légèrement verdâtre. La paratoxine avait donc excité les fonctions du foie au grand bénéfice des malades. C'est pour cette raison que l'on se sert très souvent de la paratoxine chez les malades qui sont atteints d'affections du foie diverses telles que celles qui produisent l'ictère et qui se caractérisent par l'absence de bile dans les selles.

6° *Sur le système nerveux.* — C'est essentiellement une action stimulante. Les malades sentent leurs forces et leur énergie revenir peu à peu. Jamais aucun trouble morbide.

7° *Sur les fonctions de la peau.* — La paratoxine possède des propriétés remarquables pour provoquer la disparition assez

rapide des sueurs profuses si pénibles et si désastreuses pou
les tuberculeux. Cette action est l'une des premières que l'or
constate au cours du traitement.

Anaphylaxie.

Des phénomènes d'anaphylaxie se voient rarement au cour
du traitement par la paratoxine. Cependant nous avons pu
les constater à plusieurs reprises et cette constatation est trè
intéressante car elle pourra servir un jour à mettre sur la voi
de l'interprétation de l'action thérapeutique de cette anti
toxine. Quand ils se manifestent les choses se passent de l
façon suivante : Un sujet qui aura très bien supporté jusque
là un nombre parfois considérable d'injections sous-cutanées
verra un jour toutes les injections qui ont été faites réappa
raître sous forme d'une nodosité en tous points comparable
celle qui se produit lorsqu'une injection ne se résorbe pas
Ces nodosités prennent une teinte rosée, parfois couleur d
jambon et, par leur confluence, elles peuvent déterminer l'ap
parition de placards, plus ou moins étendus légèrement gon
flés et plus ou moins fortement colorés. On dirait presque u
abcès en voie de formation, d'autant plus qu'il peut existe
au début quelques douleurs à ce niveau et une sensation d
chaleur. Jamais il ne se produit de suppuration. Si, pa
hasard, on incise l'une de ces nodosités il en sort simplemen
de la sérosité.

Il s'agit certainement là d'anaphylaxie, le sujet s'est peu à pe
saturé de paratoxine et c'est au moment où la saturation es
complète que les symptômes anaphylaxiques apparaissen
Aussi faut-il avoir soin de cesser l'emploi de la paratoxin
dès qu'on constate qu'une ou deux injections successives ne s
résorbent pas et que la peau devient rouge à leur niveau

Je puis en citer deux exemples typiques.

Un jeune homme de 22 ans, étudiant, est traité pendant automne et l'hiver de 1909-1910, pour un point de tuberulose pulmonaire avec craquements au sommet gauche. Les ymptômes généraux et les symptômes locaux s'amendent eu à peu, puis disparaissent totalement. La recherche des acilles dans les crachats devient négative. Au début de l'auomne 1910, la guérison se maintenait, mais par mesure le précaution on reprit le traitement par la paratoxine. Il fut rès bien supporté pendant un mois, et l'état général paraisait s'en très bien trouver, lorsque après la dix-huitième injecion, brusquement toutes les injections faites huit mois uparavant parurent s'enflammer localement et provoquèrent 'apparition de placards rouges, au point où elles avaient été aites. Le traitement fut immédiatement cessé et, peu à peu, out rentra dans l'ordre.

Une seconde observation montre que l'anaphylaxie peut galement se produire sous l'influence du traitement par a voie buccale et donne en même temps la preuve que a paratoxine ingérée par l'estomac s'absorbe et agit xactement comme la paratoxine donnée en injections ous-cutanées.

Il s'agit de M. T...,docteur en médecine, qui, après avoir été omplètement débarrassé d'une poussée congestive au somnet gauche par des injections de paratoxine, voulut, trois nois après, par mesure de précaution faire un traitement en mployant la voie stomacale. Il ingéra des capsules de paraoxine à la dose de six par jour, mais au bout de quelques ours de ce traitement il vit la réaction anaphylactique se nontrer entre ses omoplates là où les injections avaient été aites. Il cessa le traitement et peu à peu les nodules disparurent. Cette constatation lui fit du reste le plus grand plaisir n lui montrant que son organisme était toujours saturé 'antitoxine et qu'il n'avait pas à redouter une nouvelle oussée tuberculeuse.

Lorsque les nodules anaphylactiques gênent tant soit peu le sujet par leur persistance, il suffit en général, pour les faire disparaître, d'appliquer sur eux chaque nuit une compresse imbibée d'eau de Goulard.

Les phénomènes anaphylactiques sont du reste rares et je les considère comme étant en général d'un très heureux pronostic.

Réactions de la paratoxine sur les foyers tuberculeux pulmonaires.

Dans les cas de *tuberculose pulmonaire*, elle provoque une amélioration évidente des phénomènes fonctionnels portant surtout sur la toux, la dyspnée et l'expectoration.

Sous son influence les crachats se modifient.

Lorsqu'ils sont très abondants, purulents, jaune verdâtre, peu à peu ils deviennent muco-purulents, puis blanc jaunâtre, puis mousseux. Dans les premières semaines du traitement ils sont plus abondants et se détachent avec plus de facilité.

Au bout de deux ou trois mois, ils commencent à se tarir et en l'espace de cinq à six mois ils deviennent pour ainsi dire nuls. Ceci dans les cas de tuberculose au début ou à la deuxième période. Quant aux sujets porteurs de cavernes, la suppuration reste très longue à se tarir, quand elle peut se tarir.

La paratoxine possède des propriétés antibacillaires ; elle fait diminuer puis disparaître les bacilles de Koch ; de plus elle diminue le nombre des microorganismes associés.

La paratoxine ne provoque aucune hémoptysie et chez des sujets terminant une hémorragie pulmonaire, le traitement ne provoque pas l'apparition du sang dans les crachats.

Signes physiques. — C'est sur eux que l'on peut surprendre le mieux l'efficacité du traitement par la paratoxine.

Sous son influence la *matité* s'atténue, puis disparaît, mais avec une extrême lenteur, cela se conçoit : il s'agit de transformer un foyer envahi par une infection lente et tenace et la matité (signe de congestion) ne disparaît que lors de la fin de la lutte, c'est-à-dire au moment de la guérison.

Les *râles*, de nature variable suivant le degré de la tuberculose, ne restent pas longtemps sans être modifiés par la paratoxine. Grâce à elle, les râles humides, non cavitaires, s'assèchent au bout de quelques mois de traitement, c'est alors que l'expectoration diminue. A leur place, se font entendre des craquements secs dont la disparition est plus lente à se produire.

Les *souffles bronchiques* s'amendent assez vite, mais leur disparition est très lente.

Les souffles tubaires ou cavitaires ne disparaissent pour ainsi dire jamais, malgré l'amélioration générale et locale des sujets et la cessation de l'expectoration.

Quant aux signes d'*adénopathie trachéobronchique*, on peut dire que, dans la moitié des cas, on ne les perçoit plus au bout de cinq à six mois de traitement par les injections de paratoxine.

Sous l'action des injections de paratoxine B, les auteurs qui se sont occupés de la question du traitement de la *tuberculose laryngée* par la paratoxine, sont unanimes à reconnaître que la première manifestation de ce traitement est une hypohémie des bandes ventriculaires et du pourtour des lésions ; peu à peu la dysphagie s'efface, la dysphonie diminue très lentement. Quant à la cicatrisation des lésions, on l'a vue se produire, mais, lorsqu'elle s'est réalisée, il persiste une dysphonie durable. (Valentin, Labarrière.)

La paratoxine à hautes doses jugule rapidement l'*entérite tuberculeuse*, mais pour éviter les récidives faciles, il faut en prolonger l'emploi au moins une dizaine de jours après l'apparition des selles normales. (Dr Justice, d'Ypres.)

MODE D'ADMINISTRATION DE LA PARATOXINE

La paratoxine peut être introduite dans l'organisme par quatre voies différentes : digestive, respiratoire, sous-cutanée et cutanéo-muqueuse.

Par la voie digestive, on prescrit la paratoxine sous forme de pilules ou de capsules ; soit parfois en solution huileuse (paratoxine B) incorporée à de l'eau sucrée ou aromatisée avec de la menthe pour en masquer le goût.

Par la voie respiratoire ou sous-cutanée, la paratoxine est injectée en solutions huileuses : paratoxine A pour les injections sous-cutanées, paratoxine B pour les injections intralaryngées.

Par la voie cutanéo-muqueuse (Lupus), on utilise la paratoxine B en solution dans l'huile de vaseline, soit en vaporisations, soit en badigeonnages.

Les hautes doses sont en général inutiles, l'action de la paratoxine est d'autant plus efficace que les doses sont mieux appropriées au cas de chaque malade.

Les quatre voies d'introduction de la paratoxine dans l'organisme peuvent être employées isolément ou simultanément, suivant l'évolution clinique de la tuberculose.

Voie cutanéo-muqueuse. — C'est au moyen de vaporisations et d'applications de paratoxine B que nous avons pu constater plusieurs cas de guérison parfaite de lupus de la face ou de la bouche.

Lorsque le lupus siège à la face, les vaporisations doivent être répétées quatre à cinq fois par jour ; elles se font au moyen d'un vaporisateur quelconque, celui qui est d'u

usage courant pour les vaporisations d'huile mentholée par exemple ; la quantité de paratoxine à vaporiser est d'environ dix centimètres cubes par jour au début : on peut réduire de moitié après le premier mois de traitement.

Pour la nuit, afin de continuer l'action de la paratoxine, on applique sur les régions lupiques une gaze stérile imbibée de la même solution B ; on recouvre d'un tissu imperméable et on maintient le tout en place au moyen d'une bande de tarlatane non apprêtée.

Les lésions lupiques siègent-elles dans une cavité, la bouche par exemple, c'est aux seules vaporisations qu'on peut recourir, il faut les répéter une dizaine de fois par jour. Afin de combattre l'infection tuberculeuse générale dont la lésion lupique n'est qu'un indice, il est particulièrement avantageux de compléter ce traitement externe par des injections sous-cutanées de paratoxine A, de deux centimètres cubes, trois fois par semaine dans l'espace interscapulaire.

S'agit-il d'une plaie ou d'une fistule tuberculeuse? Chaque jour il faudra renouveler le pansement avec une mèche de gaze aseptique imbibée de paratoxine B ; la mèche sera introduite à fond, de manière à assurer une cicatrisation progressive du fond, vers la périphérie.

Des injections sous-cutanées de paratoxine A sont indispensables pour amener la guérison rapide de ces plaies tuberculeuses.

Voie sous-cutanée. — C'est le meilleur mode d'administration de la paratoxine ; c'est en réalité le seul qui puisse permettre son absorption totale par l'organisme.

Les injections sous-cutanées se font avec la paratoxine A.

La dose moyenne, chez un adulte présentant une tuberculose du poumon au second degré, avec un peu de température, est d'une à trois ampoules d'un centimètre cube par jour.

Les injections sont quotidiennes pendant un mois ou deux,

on ne les suspend que lorsque l'amélioration des phénomènes stéthoscopiques est manifeste ou que se produisent des signes d'anaphylaxie.

En cas d'impossibilité d'injections quotidiennes, on peut se contenter d'injections de deux centimètres cubes trois fois par semaine.

Lorsque s'amendent les signes stéthoscopiques, on peut suspendre les injections sous-cutanées quinze jours par mois, quitte à les reprendre plus régulièrement à la moindre rechute.

Se manifeste-t-il des phénomènes d'anaphylaxie? Il faut cesser de suite les injections sous-cutanées et ne les reprendre qu'au bout d'un mois plein, on tente alors une injection et s'il se représente de nouveaux symptômes réactionnels, attendre un autre mois avant de les reprendre.

Voie intra-laryngée. — C'est celle qui convient aux tuberculeux avec enrouement de la voix ou qui présentent des lésions tuberculeuses du larynx.

Les injections se font suivant la technique de Mendel ; on injectera tous les jours ou tous les deux jours une ampoule de paratoxine B.

Comme l'a bien démontré le Dr Hervé, Directeur du Sanatorium de la Motte-Beuvron, les injections intra-laryngées et sous-cutanées associées conduisent à une guérison plus rapide et plus certaine.

Voie digestive. — Ce mode d'administration de la paratoxine s'adresse aux gens pusillanimes qui redoutent la piqûre de l'injection sous-cutanée ou à ceux qui n'ont pas un médecin près d'eux.

Il peut compléter le traitement de la tuberculose par les injections sous-cutanées de paratoxine lorsqu'elles ne peuvent se répéter quotidiennement ou lorsqu'on a dû en cesser l'emploi à la suite de l'amélioration des phénomènes stéthoscopiques.

Mais il peut à lui seul constituer tout le traitement et nous avons vu bien des malades obtenir par la voie buccale les mêmes résultats que d'autres par la voic sous-cutanée ; ils sont seulement un peu plus lents à se produire.

Par contre, c'est à lui qu'il faut s'adresser lorsque l'entérite tuberculeuse s'est déclarée. Dans ce cas, il est indispensable d'employer la paratoxine à hautes doses : chaque jour six à huit pilules ou capsules, ou bien une à deux ampoules de paratoxine B avec de l'eau de menthe.

Quand, sous l'influence de la paratoxine, les selles sont devenues moins fréquentes, les coliques moins pénibles, l'état général meilleur, on diminue de moitié la dose pour ne cesser le traitement que huit à dix jours après la guérison de la diarrhée bacillaire.

RÉSULTATS DE LA PARATOXINE DANS LA PRÉTUBERCULOSE.

On ne saurait trop conseiller l'emploi de la paratoxine chez les sujets qui présentent des signes de prétuberculose, car cette médication présente, plus que toute autre, l'avantage de stimuler toutes les fonctions organiques. Tout le monde connaît les symptômes particuliers de cet état languissant qui caractérise les prétuberculeux. Ce sont généralement de jeunes sujets dont l'hérédité est parfois suspecte, qui maigrissent, deviennent pâles, et voient leurs forces diminuer et leur appétit devenir capricieux. Ils ont facilement de l'oppression, des palpitations, parfois une légère albuminurie cyclique, ainsi que l'a démontré Teissier. Souvent ils ont une légère température le soir, et leur manque d'appétit peut devenir de l'anorexie complète. Presque toujours aussi, leur aspect physique dénote un organisme dont le développement est incomplet. Ce sont donc, tantôt des tuberculeux dont la tuberculose est latente et tantôt simplement des sujets que des causes variables ont mis en état de résistance moindre et qui sont aptes à contracter très facilement cette maladie.

Ces faux anémiques se trouvent très bien du traitement par la paratoxine qui devra être institué de la façon suivante :

La médication sera donnée à doses faibles, mais suffisamment rapprochées et prolongées. Par exemple, une injection d'un centimètre cube de la solution tous les deux jours, ou bien deux pilules ou capsules par jour. En effet, je suis d'avis que la médication par la voie buccale peut, dans ces cas-là surtout, remplacer la médication hypodermique ; le résultat est un peu plus long à se manifester, mais il finit par être l

même. Il sera bon de continuer cette médication pendant trois mois au moins, et on ne la modifiera, pour la rendre un peu plus intensive, que si au bout d'un mois de traitement on n'avait encore aucune modification.

Sous l'influence de cette médication, on voit le nombre des globules sanguins augmenter assez vite. Iscovesco avait eu des résultats du même genre, mais moins démonstratifs, avec la cholestérine dans le traitement de l'anémie.

Parmi les nombreux cas d'anémie prétuberculeuse traités avec succès et qui nous ont été communiqués, nous citerons l'observation suivante qui m'a été fournie par le Dr Caudron, ancien chef de clinique à la Faculté.

J. D..., 16 ans, se présente à nous le 2 mars 1909. Son père est mort de « maladie de poitrine » à 39 ans ; sa mère est bien portante. Un jeune frère est mort à 5 ans de méningite, une sœur est coxalgique. D... a le teint pâle, les muqueuses décolorées, il mange mal, n'a pas d'entrain, se fatigue au moindre effort et sue très facilement. La numération des globules indique une grande diminution du nombre des hématies, 2.720.000 et 9.800 leucocytes.

L'examen physique montre un peu d'obscurité au sommet droit, sans matité, ni exagération des vibrations vocales. D... éprouve souvent des points thoraciques aussi bien à droite qu'à gauche et vient de faire plusieurs rhumes au cours de l'hiver.

Il mesure 168 centimètres de taille et ne pèse que 48 kilos. Sa température axillaire est de 37°9.

Je le soumets aux injections sous-cutanées de paratoxine, à la dose de deux par semaine et d'un centimètre cube. Au bout de trois semaines, l'appétit est meilleur, les forces plus régulières, le poids est passé à 49 kilos 1/2. La température n'a jamais dépassé 37°6 le soir.

Je maintiens le traitement pendant deux mois. Le poids est monté à 52 kilos, les sueurs ont disparu ; D... se sent plus

fort, il ne souffre plus de ses douleurs thoraciques, il mange très régulièrement. Les hématies ont augmenté de nombre : 4.350.000.

Le traitement est arrêté.

Deux mois plus tard, D... est toujours dans le même état, son poids a légèrement augmenté : 53 kilos. L'hématimètre indique 4.500.000 globules rouges.

Le 20 décembre 1909, D... commence une bronchite légère qui ne dure qu'une dizaine de jours et qui n'altère en rien son état général.

En mai 1910, D... est toujours aussi bien portant; ses couleurs sont bonnes, son poids est de 57 kilos, son appétit régulier. A l'hématimètre, je constate 4.800.000 hématies.

RÉSULTATS DONNÉS PAR LA PARATOXINE DANS LE TRAITEMENT DES TUBERCULOSES FERMÉES

La tuberculose fermée se rencontre plus souvent dans la ientèle de ville que dans les services hospitaliers. Elle se ıractérise par une altération de l'état général qui ressemble ›aucoup à celle que nous venons de décrire mais qui est énéralement plus marquée. La fièvre est assez constante, poids est plus ou moins diminué, les sueurs sont fréıentes, l'appétit irrégulier et les digestions difficiles.

L'examen indique une induration du sommet, accompaıée quelquefois de craquements secs en petit nombre et ıconstants. Les malades présentent en outre des troubles ınctionnels : toux plus ou moins accusée, dyspnée d'effort expectoration légère ; cette dernière est loin d'être consınte. On note aussi, dans certains cas, une tendance plus ı moins grande aux hémoptysies.

Dans ces formes, la paratoxine donne presque toujours de ›ns résultats et mes statistiques m'autorisent à conclure ı'elle amène souvent la guérison définitive.

En réunissant mes statistiques cliniques à celles de mes èves et à celles de nombreux médecins qui ont bien voulu ıe les communiquer, soit sur ma demande, soit spontanéıent, j'arrive à plus de quinze cents cas (1.583 exactement).

Sur ce nombre, le traitement par la paratoxine a donné les ésultats suivants :

Evolutions progressives	77 cas,	soit	5 0/0
Améliorations moyennes	283	—	18 0/0
Améliorations considérables	633	—	40 0/0
Guérisons	590	—	37 0/0

Ces chiffres sont suffisamment éloquents sans qu'il so nécessaire d'y insister. Je veux néanmoins préciser ce qu j'entends par les différentes catégories que je viens d'établi

Les évolutions progressives comprennent les malades q n'ont retiré aucun bénéfice de la médication au point de v de l'évolution des lésions. Les malades ont ressenti, pour plupart, une amélioration passagère à la suite des piqûres, toux diminuait, la fièvre était moins fréquente, l'appétit relevait, certains même ont augmenté de poids, mais c heureuses modifications ne se sont pas maintenues et lésion pulmonaire a évolué vers le ramollissement.

Par améliorations moyennes, je comprends les cas où l'ét général s'est suffisamment amélioré, sans toutefois arriv jusqu'à la normale. C'est ainsi que la fièvre se montr encore de temps en temps, mais d'une façon peu marqu que les sueurs se produisaient encore un peu. Ces malades o pour la plupart, présenté une notable augmentation de poi leurs forces et leur appétit sont revenus normaux presque tous ont continué ou repris leurs occupations c rantes.

Par contre, l'état fonctionnel ne s'est pas beaucoup modi la toux a persisté ainsi que la dyspnée et l'expectorati mais avec moins de fréquence et moins d'intensité.

Au point de vue physique, ces malades ont présenté diminution des craquements et une persistance des sig d'induration.

Les améliorations considérables comprennent les no breux malades qui ont retiré du traitement par la paratox une amélioration de l'état général, de l'état fonctionnel et l'état physique.

L'état général de ces malades est revenu normal chez plupart d'entre eux et cela après un temps variant entre troi six mois. Le traitement a comporté plusieurs séries de piqû d'une douzaine environ chacune, répétées tous les deux jo

et reprises après un repos d'une dizaine de jours. C'est par l'augmentation du poids et des forces que commence généralement à se manifester le bénéfice de la cure, puis arrivent les heureuses modifications de l'appétit et des fonctions digestives, l'atténuation des sueurs et la régularité du sommeil.

L'amélioration de l'état fonctionnel suit de très près les manifestations générales : la toux diminue et cette diminution de la toux entraîne derrière elle la disparition plus ou moins complète de l'expectoration et de la dyspnée.

Les modifications physiques sont les dernières à se produire, quoique dans un certain nombre de cas nous les ayons vus évoluer à peu près en même temps que les symptômes fonctionnels. Les craquements disparaissent d'abord ou deviennent de plus en plus rares et d'une extrême finesse, puis on est témoin d'une régression plus ou moins rapide, mais en général incomplète des phénomènes d'induration : matité, exagération dans la transmission des vibrations vocales, rudesse des bruits respiratoires, résonance de la voix.

Nous serons très bref sur la catégorie des guéris : le mot s'explique de lui-même. Ces sujets ont, comme les précédents, présenté d'abord une amélioration de l'état général, puis une amélioration fonctionnelle et physique. Chez eux, les différentes fonctions de l'organisme ont repris une allure normale, ce qui leur a permis de reprendre la vie courante et de la conserver, sans observer d'autres précautions que celles de l'hygiène banale. Chez eux, les fonctions respiratoires ont repris une physionomie normale et l'examen de la poitrine a fait constater la disparition complète et persistante des signes d'auscultation. Néanmoins un grand nombre, environ un tiers, ont conservé des signes d'induration légère : submatité et rudesse respiratoire, que je n'hésite pas à considérer, non comme la persistance d'un travail congestif, mais comme une heureuse transformation vers la sclérose du sommet, autrefois infiltré de tubercules crus. Les bacilles ont disparu.

RÉSULTATS DANS LA TUBERCULOSE OUVERTE

Quand les craquements humides et les râles cavernule ont remplacé les craquements secs, la paratoxine a beaucou moins de chances de produire la guérison. Elle ne provoq pas moins d'heureuses modifications et conduit même, da certains cas, le tuberculeux jusqu'à la santé normale.

Néanmoins, le résultat est long à obtenir, il exige un trait ment patiemment poursuivi pendant plusieurs mois. En eff l'organisme du malade est, chez ces malades, infecté depu longtemps, souvent depuis plusieurs années ; le bacille Koch a détruit le parenchyme pulmonaire ; ses toxines se so diffusées un peu partout, le système nerveux en est imprég et la plupart des fonctions en souffrent, en particulier fonctions digestives, de sorte que le malade mange mal, ne mange plus. Aux mauvais effets du bacille tubercule s'ajoutent ceux des germes associés et c'est devant des as ciations microbiennes à virulence exaltée que se trouve pla la paratoxine. On conçoit très bien que la lutte pour la gu rison sera longue à soutenir et que ses résultats s'annonce comme très précaires.

Les statistiques nous fournissent les chiffres suivants :

Evolutions progressives.	17 0/0
Améliorations légères.	38 0/0
Améliorations moyennes	20 0/0
Améliorations considérables . . .	12 0/0
Guérisons.	13 0/0

Des évolutions progressives, nous ne retiendrons que fait : que la paratoxine, même à dose élevée et employée co curemment en injections laryngées et sous-cutanées, a to

jours été très bien toléréc et n'a jamais provoqué la moindre réaction générale ni la moindre réaction autour des foyers tuberculeux.

Les améliorations légères sont caractérisées par une amélioration de l'appétit, une certaine constance du poids, une sensation passagère de bien-être après les piqûres. Mais toutes les altérations de l'état général persistent et ne sont qu'à peine atténuées. En outre, l'état fonctionnel ne s'amende que légèrement, et les phénomènes stéthoscopiques ne bougent pas ou ne sont que très faiblement influencés par la médication. La modification favorable s'exerce surtout sur l'expectoration, qui devient moins abondante et qui semble moins purulente.

Les améliorations moyennes sont plus intéressantes à étudier. Ici les signes stéthoscopiques sont influencés par la médication ; le gargouillement en particulier diminue d'intensité et fait place aux craquements, la dyspnée disparaît dans une grande mesure, l'état général s'améliore au point que le malade, retrouvant l'appétit et les forces, peut reprendre tout ou partie de ses occupations habituelles.

Dans la catégorie suivante, nous constatons une accentuation plus accusée de ces heureuses modifications ; le gargouillement a disparu par suite d'un véritable assèchement de la caverne, il est remplacé par un souffle tubaire ou par un souffle cavitaire presque toujours accompagné par des craquements secs et par des signes d'induration imputables, comme je le disais plus haut, à la transformation fibreuse du foyer tuberculeux. Le malade a retrouvé son poids, ses forces, et reprend sa place dans la vie normale.

En voici un exemple :

B... Maria, 37 ans, sans antécédents héréditaires. A eu une hernie étranglée en 1903 pour laquelle elle a été opérée ; en 1904, pleurésie droite avec épanchement abondant et, depuis, a fait plusieurs bronchites particulièrement graves avec fièvre, oppression, hémo-

ptysies. Elle éprouve continuellement des douleurs thoraciques tousse dans l'intervalle de ses bronchites, sue la nuit, a beaucou maigri et ne travaille plus ; en outre, elle mange mal, digère diffi cilement et vomit souvent après les quintes de toux.

Le 7 avril 1908, on note : poids 50 kilos, température 39°2 pouls 104.

En avant, à droite, au sommet, submatité, vibrations no males, inspiration rude, expiration prolongée, craquements humide sur trois espaces intercostaux.

En avant, à gauche, au sommet, matité franche, vibration vocales très exagérées, inspiration soufflante, expiration soufflant et prolongée, gargouillement sur trois espaces.

En arrière, à droite, matité, vibrations exagérées, inspiratio rude, expiration prolongée dans les fosses sus et sous-épineuses, cra quements humides nombreux dans la fosse sus-épineuse seulemen

En arrière, à gauche, matité, vibrations exagérées, inspiration e expiration soufflantes, gargouillement dans la fosse sus-épineuse craquements humides dans la fosse sous-épineuse.

Expectoration purulente, abondante, bacillifère, renfermant si bacilles par champ microscopique.

Le 19 mai, poids 48 kilos 1/2, température 39°8, pouls 126 ; droite, augmentation des craquements humides ; à gauche, éta stationnaire.

Le 10 juillet, poids 49 kilos 1/2, température 38°8, pouls 116. Eta local stationnaire.

Le 18 août, poids 52 kilos, température 38°4, pouls 96. A droit état stationnaire ; à gauche, diminution du souffle et du gargouille ment. Expectoration moins purulente, deux à quatre bacille par champ microscopique. Amélioration des forces et de l'appéti diminution des sueurs et de la toux.

Le 11 septembre, poids 52 kilos 3/4, température 38°, pouls 96. droite diminution très nette des craquements et persistance de autres signes. A gauche, le souffle a beaucoup diminué ainsi que l gargouillement, mais les autres signes ne sont pas modifiés.

Le 17 octobre, poids 54 kilos, température 37°, pouls 92. Appét régulier, toux et oppression très diminuées, forces meilleure Expectoration muco-purulente, peu abondante, renfermant de bacilles par champ microscopique. A droite, craquements se très rares. A gauche, le souffle a disparu, le gargouillement e peu accusé, les autres signes physiques persistent.

Le 1er décembre, poids 55 kilos 1/2, température 37°, pouls 80. A droite, rien de changé; à gauche, matité, vibrations exagérées, inspiration rude, expiration prolongée, quelques rares craquements humides.

Le 15 janvier 1909, poids 55 kilos 3/4, température 37°2, pouls 82. A droite, état stationnaire; à gauche, les craquements ont disparu, mais les autres signes persistent. L'état général est très bon, la toux rare, l'expectoration est devenue presque muqueuse et ne renferme plus qu'un ou deux bacilles par champ microscopique.

Le 12 février, même état local, poids 55 kilos 1/2, température normale, pouls 80. La malade est arrivée à ne plus suer pendant la nuit.

Le 9 avril, poids 57 kilos, température 36°8, pouls 80. Etat général excellent; à droite, craquements secs très rares accompagnés de signes d'induration; à gauche, aucun craquement, submatité, inspiration rude, expiration prolongée. Expectoration muco-purulente sans bacilles.

Le 11 juin, poids 57 kilos 1/4, température 37, pouls 84. Même état local.

Le 2 juillet, disparition des craquements à droite.

Le 30 octobre, même état.

Le 10 janvier 1910, même état.

Le traitement par la paratoxine fut continué pendant tout ce temps, sauf de courts intervalles.

Avec la catégorie des guérisons nous constatons une accentuation plus manifeste encore, mais qui ne s'obtient qu'au bout d'un très long traitement. Chez certains de nos guéris, nous avons même dû prolonger le traitement pendant douze, quinze et dix-huit mois et même plus.

Nous considérons d'ailleurs comme absolument nécessaire, la surveillance attentive pendant deux ans des malades atteints de tuberculose ouverte après l'obtention d'une grande amélioration. Une rechute ou une récidive peut se produire et dans ce cas, la médication a d'autant plus de chances de produire à nouveau de bons résultats qu'elle a été employée plus tôt.

La récidive n'a rien d'extraordinaire après l'emploi de la

paratoxine. Cet agent n'a pas d'autre action que d'aid l'organisme dans sa lutte contre l'infection tuberculeuse l'on ne peut lui demander de provoquer dans l'économie u immunité permanente. A l'heure actuelle, il n'existe d'ailleu aucun vaccin jouissant de telles propriétés et l'action préve tive du vaccin antivariolique ne dure que quelques années.

La guérison des tuberculoses ouvertes se traduit d'abo par la modification que nous venons de signaler à propos la catégorie précédente. Puis on observe la disparition de fièvre et surtout la disparition des bacilles dans les crachat Finalement l'état général revient normal, les troubles fon tionnels se réduisent à une toux peu fréquente accompagn d'une légère expectoration et l'examen du poumon n'indiq plus que des anomalies du murmure respiratoire avec ou sa souffle et induration du parenchyme pulmonaire par scléros

En voici un exemple :

P... Lucien, 40 ans, avec antécédents héréditaires chargés, pè et mère morts de tuberculose pulmonaire, un frère mort de même maladie à 19 ans, une sœur morte de méningite, une aut sœur âgée de 31 ans, habitant Paris, atteinte de tuberculose pu monaire.

A 26 ans, P... a fait une bronchite et, depuis, il tousse crache pendant les hivers, il a, de plus, maigri. Depuis cinq ans, tousse et crache beaucoup aussi bien l'été que l'hiver, il e oppressé, il mange mal, a perdu ses forces et sue la nuit. Il a fa une dizaine d'hémoptysies depuis deux ans.

Le 13 décembre 1907, on note : poids 42 kilos 1/2, températu 39°2, pouls 112. En avant, à droite, matité, vibrations très exagéré inspiration et expiration soufflantes, gargouillement sur trois espac intercostaux. En avant, à gauche, matité, vibrations exagéré inspiration rude.

En arrière, à droite, matité très dure, vibrations très exagéré inspiration et expiration soufflantes, craquements humides no breux dans la fosse sus-épineuse, moins nombreux dans la fos sous-épineuse, mais descendant jusqu'à la base du thorax. I arrière, à gauche, inspiration rude et craquements fins dans l fosses sus et sous-épineuses.

Expectoration purulente, abondante, bacillifère, renfermant uatre bacilles par champ microscopique.

Dès les premières injections, le malade éprouve une sensation de ien-être; il se sent mieux et réconforté les jours de la piqûre et on appétit se modifie très vite.

Le 14 janvier, le poids est monté à 44 kilos, la température est de 8°, le pouls à 108. L'état local est stationnaire, l'expectoration iminue de volume et change d'aspect, elle devient muco-purulente, n ou deux bacilles par champ microscopiqne.

Le 3 mars, poids 46 kilos 1/2, température 38°, pouls 92. A droite souffle et le gargouillement diminuent; à gauche, état stationaire. L'appétit est très bon et régulier, les forces sont revenues à l point que le malade reprend son travail, les sueurs nocturnes nt disparu, la toux et l'oppression ont diminué.

Le 10 avril, poids 51 kilos 1/2, température 37°, pouls 80. A droite, souffle a encore diminué, le gargouillement est remplacé par ielques craquements humides. A gauche, les craquements ont sparu, mais les autres signes persistent.

Le 15 mai, poids 52 kilos, température 37°, pouls 80. Etat général cellent malgré la reprise du travail. Etat physique stationnaire. oux très diminuée, expectoration muqueuse et peu abondante ns bacilles.

Le malade cesse tout traitement.

Le 17 juillet, son poids tombe à 50 kilos, mais la température ste normale ainsi que le pouls.

Le 15 septembre, le poids est de 53 kilos, la température 37°2, le uls 80. A droite, matité avec inspiration rude sans aucun craque-ent; à gauche, légère submatité en avant.

Le 3 novembre, poids 53 kilos 1/2, température 37°, pouls 82. Etat néral très bon, toux rare, respiration facile. En avant, à droite, bmatité, vibrations exagérées, inspiration rude sur deux espaces. ı avant, à gauche, submatité sur deux espaces.

En arrière, à droite, matité, vibrations exagérées, inspiration de, expiration prolongée dans la fosse sus-épineuse.

En arrière, à gauche, rien d'anormal. Expectoration muco-puru-ıte, peu abondante, sans bacilles.

Le 9 février 1909, même état général, poids 54 kilos, pouls 80, npérature 36°8; état fonctionnel excellent; état local sans modifi-ion. Le malade travaille régulièrement.

PRÉVISION DES EFFETS DE LA PARATOXINE

Ce titre semble bien téméraire et, si nous n'étions pas gui par l'extrême importance de cette question, nous n'aurio pas un seul instant, songé à l'aborder.

Il est, en effet, très difficile de prévoir, quand on co mence le traitement, si la paratoxine donnera de bons résu tats. On n'a pour éléments de pronostic à cette époque, q ceux tirés de l'examen clinique du cas, de la rapidité de la l sion et de son degré d'évolution. Il est évident que le mala a d'autant plus de chance de guérir que le traitement e commencé plus près du début de la maladie.

Dans le cas de plusieurs malades présentant les mêmes c ractères cliniques, le problème semble insoluble et l'est e réalité pendant les premières semaines du traitement. A cet époque, on ne peut dire si la paratoxine produira chez l'u des effets plus favorables que chez l'autre. Mais après que ques semaines d'observation on peut prévoir dans une ce taine mesure quel sera l'effet de la cure.

Ce qui doit nous guider c'est d'abord la sensation de bie être provoquée par les premières piqûres, puis ce sera le r veil de l'appétit et des forces ; enfin, vers la troisième ou qu trième semaine nous serons guidé par les oscillations d poids. Une augmentation de poids se produisant à cette ép que est un augure très favorable en faveur des bons effets la médication ; un état stationnaire du poids et une bais devront faire craindre un effet nul, surtout si ces dernie phénomènes ne sont pas modifiés en dix à quinze jours p des doses plus élevées de paratoxine.

L'apparition d'une sensation de bien-être, le réveil de l'a

pétit, le retour des forces et l'augmentation du poids, nous ermettent de conclure à la quasi-certitude d'une amélioation et doivent nous engager à continuer l'emploi de la médication quand ils présentent un certain fléchissement.)uand, au contraire, ils s'accentuent favorablement dans les remières semaines qui suivent leur apparition, ils sont l'indice presque certain d'une amélioration considérable ou l'une guérison lorsqu'il s'agit d'une tuberculose fermée.

La prévision des effets de la paratoxine, en cas de tuberculose ouverte, est plus lente à établir ; on doit alors attendre, n plus des signes précédents, les renseignements fournis sur a numération des bacilles contenus dans les crachats. Une liminution du nombre de ces bacilles doit toujours être inerprétée comme un signe très favorable.

AVENIR DES MALADES TRAITÉS PAR LA PARATOXINE

Les malades améliorés restent toujours exposés à une re
prise de la maladie, quoique la médication les ait placés da
d'excellentes conditions de défense. Il n'est pas téméraire d
prétendre que si une nouvelle poussée se produisait, ils au
raient de grandes chances d'en guérir surtout si, à cette épo
que, les injections de paratoxine étaient reprises. Si aucun
reprise ne se produit, ce qui est assez fréquent, le malad
reste sous l'influence de la paratoxine et sa lésion ne le fa
nullement souffrir, surtout si elle a été asséchée. Quand cett
dernière reste humide, l'état général continue à être bo
mais la toux est toujours fréquente et grasse. Le tuberculeu
prend le type bronchorrhéïque et mène la vie du catarrheu
vie peu agréable peut-être, mais sûrement moins précai
qu'auparavant.

Quant aux malades guéris, ils restent comme avant leu
maladie, tuberculisables et ne sauraient prétendre à un éta
réfractaire du fait de leur traitement. La paratoxine ne vac
cine pas plus contre la tuberculose que le vaccin jennerie
contre la variole ; aucun vaccin ne produit une immunit
permanente et ce qu'on ne peut demander aux vaccins pro
prement dits, on ne saurait l'exiger de la paratoxine qui n'e
pas un vaccin.

Il nous a semblé intéressant à propos de ce chapitre, d
rechercher ce qu'étaient devenus les malades qui avaient fa
l'objet de notre première communication à l'Académie d
médecine en 1907. Sur les neuf malades guéris à cette époqu
et dont l'observation a été publiée *in extenso*, un est mort, u
a été perdu de vue et sept sont actuellement en bonne santé
ce qui fait une belle proportion de guérisons maintenue
depuis quatre ans.

ACTION CERTAINE DE LA PARATOXINE

La paratoxine a presque toujours été employée seule à l'exclusion de tout autre agent thérapeutique ; les malades traités restaient placés dans leurs conditions habituelles, certains continuaient leur travail et nous nous sommes toujours contenté de leur indiquer les règles d'une bonne hygiène.

Malgré cela, on peut toujours se demander si les cas heureux que nous signalons ne sont pas l'effet d'un pur hasard et si nous ne sommes pas tombé sur une longue série de cas essentiellement favorables.

Une pareille hypothèse ne résiste pas à l'examen des faits. Tout d'abord nous lui opposons le très grand nombre de cas améliorés ou guéris par la paratoxine. En second lieu, nous ajoutons que ces bons résultats ont été obtenus non seulement par nous, mais par beaucoup d'autres médecins. En troisième lieu, nous signalons que certains de nos malades avaient été antérieurement à la paratoxine, soignés par les méthodes habituelles de traitement et cela sans en retirer aucun bénéfice tandis que notre médication leur donnait d'excellents résultats. En voici un exemple :

D... Fernand, 23 ans, se présente à notre examen en avril 1909. Il a toujours été bien portant jusqu'en 1905, époque à laquelle il fit une pleurésie avec épanchement à gauche, et quelques mois plus tard une hémoptysie qui ne se reproduisit pas. En 1907, D... passe le conseil de revision, il est accepté et commence son service militaire quelques mois plus tard. En mai 1908, il éprouve des malaises vagues, il s'enrhume au moindre froid, se sent faible, sans appétit, éprouve des frissons et sue facilement pendant la nuit. Il se fait

porter malade, on le met en observation et on le réforme en juil let 1908. A cette époque, il était très amaigri, ne mangeait presqu plus, toussait fréquemment et crachait beaucoup. Sa famille le fai soigner dans la banlieue de Paris, où elle habitait alors, puis cons tatant que le malade ne s'améliorait pas, elle l'envoie en plein campagne. Aucun mieux ne se produit, malgré un séjour de cin mois, et sa famille s'étant fixée à Lille, je le vois en avril 1909.

L'amaigrissement est très accusé, le poids est tombé de 70 48 kilos, les forces ont disparu, l'appétit est nul, la dyspnée est trè accusée, le pouls bat à 120, la température monte à 39°5. Le poumo droit présente une volumineuse caverne au sommet et des craque ments humides disséminés dans toute la hauteur, sauf à l'extrêm base. A gauche existent au sommet des râles humides. L'expectora tion est abondante, purulente, bacillifère. Sans grande confiance e cédant aux vives sollicitations de la mère, je soumets le malade au piqûres quotidiennes de paratoxine à la dose de un à trois centi mètres cubes et aux injections laryngées bihebdomadaires d cinq centimètres cubes.

Le 20 avril, c'est-à-dire après douze jours de traitement, la fièvr est moins forte, le pouls bat à 96, les râles humides sont moin accusés, l'expectoration moins abondante. D... se sent moins faibl il mange un peu.

Le 14 mai, le poids est monté à 49 kilos 1/2, la température es de 38°8, le pouls à 96. L'appétit est bon, les sueurs moins fréquentes A droite, le gargouillement est moins fort et les craquements moin nombreux; à gauche état stationnaire.

Le 21 juin, poids 52 kilos, température 38°, pouls 88. État généra bon, toux moins fréquente, dyspnée moins forte. A gauche, les râle humides ont pris un timbre sec ; à droite les craquements devien nent de moins en moins nombreux.

Le 28 juillet, poids 56 kilos 1/2, température 37°,2, pouls 80. Eta général bon, dyspnée très amoindrie, état physique station naire.

Le 23 août, poids 57 kilos, température 37°4, pouls 84. Etat généra bon; diminution des craquements à droite ; modification trè notable de l'expectoration, qui est moins abondante et moin purulente.

Le 8 octobre, poids 62 kilos, température 37°, pouls 80. Eta général bon. Les craquements ont disparu, on ne perçoit plus qu des signes d'induration aux deux sommets.

Le 3 décembre, poids 65 kilos 1/2, température 36°8, pouls 82. Les forces sont revenues, l'appétit est très régulier, le sommeil facile et sans sueurs. A l'examen physique, on trouve de la matité, une exagération des vibrations, une inspiration soufflante et une expiration prolongée, ces signes existent des deux côtés et sont plus accusés à droite qu'à gauche.

Cette observation est particulièrement démonstrative de l'efficacité de la paratoxine. Elle montre bien qu'un malade, soumis à différentes médications sans aucun résultat, et arrivé malgré elles à un état très précaire, a pu s'améliorer grâce aux injections de paratoxine à hautes doses.

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

Les lipoïdes de l'organisme.

DEUXIÈME PARTIE

Emploi thérapeutique de la Paratoxine.

Imprimerie de Vaugirard. H.-L. Motti, dir. — Ateliers C, Levallois.

